

Aus der Anatomischen Anstalt der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Professor Dr. med. Christoph Schmitz

**Vergleichende Untersuchung der Knochendichtewerte im Bereich der proximalen
Implantatlager gerader und schräger, intramedullärer, antegrader Implantate des
Humerus mittels HR- μ CT**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Christian Max Joachim Günther
aus Nürnberg

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität zu München

Berichterstatter: apl. Professor Dr. med. Stefan Milz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Andrea Baur-Melnyk

Prof. Dr. med. Hans Roland Dürr

Betreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Volker Braunstein

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.2011

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	1
1.1	Epidemiologie, Indikationen, Komplikationen, Insertionsrichtung.....	1
1.2	Bedeutung der Rotatorenmanschette.....	3
1.2.1	Anatomisch-funktioneller Überblick.....	3
1.2.2	Penetration der Rotatorenmanschette.....	5
1.3	Rolle der Osteoporose im Bereich des proximalen Humerus	6
1.4	Zusammenhang zwischen BMD und mechanischen Eigenschaften des Knochens.....	8
1.5	Problematik der Implantateinbringung	9
1.6	Entwicklung gerader und schräger intramedullärer Verriegelungsnägel.....	10
1.7	Nageleintrittspunkte	12
2	Fragestellung.....	15
3	Material und Methoden	17
3.1	Proben	17
3.2	Ausdehnung der Messregion, Unterteilung in Subzylinder	17
3.3	Hochauflösende periphere quantitative Computertomographie - HR-pQCT	19
3.4	Statistik.....	20
4	Ergebnisse	21
4.1	Geschlecht.....	24

4.2	Vergleich der benachbarten Subzylinder	27
4.3	Vergleich topographisch korrespondierender Subzylinder	27
4.4	Seitenvergleich	32
4.5	Regressionsanalyse	34
4.6	Altersverlauf.....	36
5	Diskussion.....	40
5.1	Rolle der Kortikalisscheibe am Eintrittspunkt	40
5.2	Vergleich der spongiösen Subzylinder.....	41
5.2.1	Vergleich der positionell korrespondierenden Subzylinder	41
5.2.2	Vergleich der benachbarten Subzylinder	43
5.3	Seitenvergleich.....	44
5.4	Altersverlauf.....	46
5.5	Diskussion der Methodik	47
5.5.1	Stichprobe.....	47
5.5.2	Segmentation der Volumes of Interest	48
5.5.3	Fehlende Umfeldparameter	48
5.5.4	Einordnung der Ergebnisse	49
5.6	Schlussfolgerung	50
6	Zusammenfassung.....	53
7	Literaturverzeichnis.....	54

8	Abbildungsverzeichnis.....	70
9	Tabellenverzeichnis.....	72
10	Abkürzungen	73
11	Appendix	74
12	Danksagung.....	82

1 Einführung

1.1 Epidemiologie, Indikationen, Komplikationen, Insertionsrichtung

Das geschätzte Risiko einer 60-jährigen Frau mit einer Lebenserwartung von 81 Jahren, eine Fraktur des proximalen Humerus zu erleiden, liegt bei 8% (Lauritzen et al., 1993). Mit 5% aller Frakturen stellt dies die zweithäufigste Fraktur der oberen Extremität dar (Baron et al., 1996). Ihre Inzidenz in der Literatur bewegt sich, mit altersabhängig steigender Tendenz (Bengnér et al., 1988) zwischen 6 und 440 pro 100.000 Personenjahre (Court-Brown et al., 2001; Horak und Nilsson, 1975; Kristiansen et al., 1987; Lind et al., 1989; Bengnér et al., 1988; Neer, 1970; Rose et al., 1982). Ab der 5. Lebensdekade erfolgt ein exponentieller Anstieg und es besteht eine weibliche Geschlechterdominanz von 1,75:1 - 3:1 (Kristiansen et al., 1987; Lind et al., 1989; Court-Brown et al., 2001; Einarsson et al., 1958; Kannus et al., 2000; Rose et al., 1982; Nordqvist und Petersson, 1995). Etwa 15-40% dieser Frakturen erfordern eine operative Intervention (Koval et al., 1997; Neer, 1970; Böhler, 1975; Habermeyer und Schweiberer, 1989; Habermeyer und Schweiberer, 1991). Die Versorgung instabiler, dislozierter Zwei- bis Vierfragmentfrakturen des proximalen Humerus (Müller AO-Klassifikation: 11-A2, 11-A3, 11-B1, 11-B2, 11-B3), Frakturen des meta-diaphysären Überganges, proximaler Oberarmschaftfrakturen, subkapitaler Humeruspseudarthrosen (Lin und Hou, 2003c), pathologischer Frakturen sowie solcher des diaphysären Humerus mittels intramedullärer Nagelung ist ein seit langem bekanntes, etabliertes und zuverlässiges Verfahren (Widen, 1949; Mouradian, 1986; Seidel, 1991; Heim et al., 1993; Crolla et al., 1993; Ikpeme, 1994; Rajasekhar et al., 2001; Adedapo und Ikpeme, 2001; Mittlmeier et al., 2003; Chapman et al., 2000; Lin et al., 2003a; Rommens et al., 2008; Blum et al., 2009; Gradl et al., 2009; Popescu et al., 2009; Zhu et al., 2010). Seine zunehmende Popularität begründet sich bei verbesserter Bildwandlertechnik durch geringe Invasivität, automatische Frakturposition und nahezu perkutanes Vorgehen mit guten bis exzellenten Ergebnissen, auch bei Mehrfragmentfrakturen (Mittlmeier et al., 2003; Stedtfeld et al., 2003; Mathews und Lobenhoffer, 2004), die denen einer Plattenversorgungen zumindest ebenbürtig sind (Changulani et al., 2007; Gradl et al., 2009; Lin, 1998b; McCormack et al., 2000). Selbst für Trümmer- und Mehretagenfrakturen wurden zufriedenstellende bis exzellente Ergebnisse nach Marknagelung beschrieben (Lin und Hou, 2003b). Kontraindikationen stellen

eingestauchte, unter dynamischer Bildwandlerkontrolle stabile, proximale Humerusfrakturen des Typs Neer I („undislocated one part fractures“) dar, die, ohne den Patienten dem Risiko eines operativen Eingriffes auszusetzen, sehr gut konservativ behandelt werden können (Böhler, 1975; Koval et al., 1997). Nicht indiziert ist die Nagelung außerdem bei Luxationsfrakturen, die mit einer Kompromittierung der kalottenversorgenden Gefäße einhergeht sowie bei sogenannten „Headsplit“-Frakturen und Trümmerfrakturen, bei denen es zu einer nekroseträchtigen Spaltung bzw. Zertrümmerung des Humeruskopfes kommt. In biomechanischen Testungen ergaben sich keine Unterschiede zwischen nicht-winkelstabilen Platten und Nägeln (Ruch, 2000), höhere Load-to-Failure-Raten intramedullärer Systeme gegenüber Platte bei Schaftfrakturen (Chen et al., 2002) und sogar signifikante Überlegenheiten winkelstabiler intramedullärer Implantate im Vergleich zu winkelstabilen Platten (Hessmann et al. 2005, Kitson et al., 2007), die unter anderem aus, im Vergleich zu extramedullären System, kürzeren Hebelarmen resultieren (Mittlmeier et al., 2003). Außerdem geht die IM-Nagelung im Vergleich zur Plattenversorgung mit geringerem technischem Anspruch, kürzerer Operationszeit, Erhalt der periostalen Blutversorgung und damit geringerem Osteonekrosierisiko, geringerem Blutverlust und Infektionsrate sowie früher Rehabilitation einher (Brumback et al., 1986; Lin et al., 2003a; Lin und Hou, 2003b; Watanabe, 1993; Rommens et al., 2008; Lin, 1998b).

Als aktueller Standard der intramedullären Marknagelung gelten winkelstabile Implantate, die als zentraler Lastträger mittels winkelstabiler Schrauben eine nichtkompressive, dreidimensionale Fragmentfixierung ermöglichen. Diese Form der Stabilisierung ist besonders bei osteoporotischem Knochen vorteilhaft, bei dem Fragmentkompression zu Instabilität führen könnte (Mittlmeier et al., 2003).

Nach intramedullärer Verriegelungsnagelung humeraler Frakturen wurden Pseudarthroseraten von 0% - 29% angegeben (Ikpeme, 1994; Kelsch et al., 1997; Mückley et al., 2008; Hems und Bhullar, 1996; Crolla et al., 1993; Ingman und Waters, 1994; Verbruggen und Stapert, 2007; Mittlmeier et al., 2003). Weitere Komplikationsmöglichkeiten beinhalten seltenere Verletzungen des Nervus radialis (Ingman und Waters, 1994; Moran, 1995), Nervus axillaris (Riemer und D'Ambrosia, 1992), der Tendo musculi bicipitis und des Nervus cutaneus antebrachii posterior durch die Verriegelungsschrauben. Des Weiteren wurde über

Auswanderung von Schrauben, partielle oder komplette Humeruskopffosteonekrose, Arthrofibrose und tiefe Infektionen berichtet (Mittlmeier et al., 2003).

Die Insertion des Nagels kann prinzipiell antegrad (zentrifugal) oder retrograd (zentripetal) erfolgen. Aus biomechanischer Sicht hängt die Einbringungsrichtung des Nagels von der Lokalisation der Fraktur ab. Proximale und gemischt proximal/diaphysäre Mehretagenfrakturen sowie Übergangsfakturen vom mittleren zum distalen diaphysären Drittel werden üblicherweise von antegrad versorgt (Ingman und Waters, 1994; Lin et al., 1998c). In diesem Fall ist es erforderlich die kraniale Hemisphäre des Humeruskopfes zu penetrieren. Dies ist im Hinblick auf den dort ortsständigen Rotatorenmanschettenansatz und die Randbezirke des Gelenkknorpels nicht ganz unproblematisch und spiegelt sich in der Literatur in Berichten über postoperativen Schulterschmerz, Impingementsyndrom und Limitierung der Schulterfunktion nach antegrader Nagelung wider (Marty et al., 1994; Ajmal et al., 2001; Chapman et al., 2000; Flinkkilä et al. 1999; Ikpeme, 1994; Ingman und Waters, 1994; Kelsch et al., 1997; Remiger et al., 1997; Riemer et al., 1991; Ruf und Pauly, 1993; Varley, 1995; Farragos et al., 1999; Kröpfl et al., 2000). Die Spannbreite der Inzidenz von Schulterdysfunktion nach intramedullärer, antegrader Verriegelungsnagelung von Humerusschaftfrakturen ist breit und wird mit 5% - 37% (Sims und Smith, 1995; Szyszkowitz et al., 1993; Flinkkilä et al., 2004) angegeben.

1.2 Bedeutung der Rotatorenmanschette

1.2.1 Anatomisch-funktioneller Überblick

Zum Verständnis der Insertionsproblematik ist eine genauere Betrachtung der Anatomie der Rotatorenmanschettenregion erforderlich. Der Musculus supraspinatus entspringt von den Wänden eines, aus Fossa supraspinata und der derben Fascia supraspinata gebildeten, Kanals. Im lateralen Bereich dieses Faches wird der M. supraspinatus frei und bildet eine Endsehne aus, die unter dem Akromion hinweg zum oberen Anteil des Tuberculum majus zieht. In der Ausdehnung über den Humeruskopf hinweg ist die Sehne an der Kapsel des Glenohumeralgelenkes fixiert und verhindert so bei Anspannung ein Einklemmen der Kapsel in den Gelenkspalt. Die Hauptfunktion des M. supraspinatus ist die Abduktion des Oberarmes. Eine Abspreizung über 60° ist ohne M. supraspinatus nicht möglich, da hier die

Pars acromialis des M. deltoideus allmählich insuffizient wird (Benninghoff, 1994). Die Mm. infraspinatus und teres minor haben ihren Ursprung in der Fossa infraspinata (M. infraspinatus) und an der Margo lateralis der Scapula (M. teres minor). Ihr Ansatz befindet sich im dorsalen Anteil des Tuberculum majus. Die Hauptfunktion beider Muskeln ist die Außenrotation des Oberarms. Der Ursprung des M. subscapularis befindet sich im Bereich der Fossa subscapularis, der Ansatz am Tuberculum minus, die Hauptfunktion ist die Innenrotation des Oberarmes. Die Rotatorenmanschette umgibt den Humeruskopf semizirkulär in Form einer Kappe (s. Abbildung 1). Neben der Bewegung im Glenohumeral-Gelenk spielt die Rotatorenmanschette bei der Zentrierung des Humeruskopfes in die Cavitas glenoidalis eine wesentliche Rolle (Benninghoff, 1994; Wülker et al., 1994; Sharkey et al., 1994).

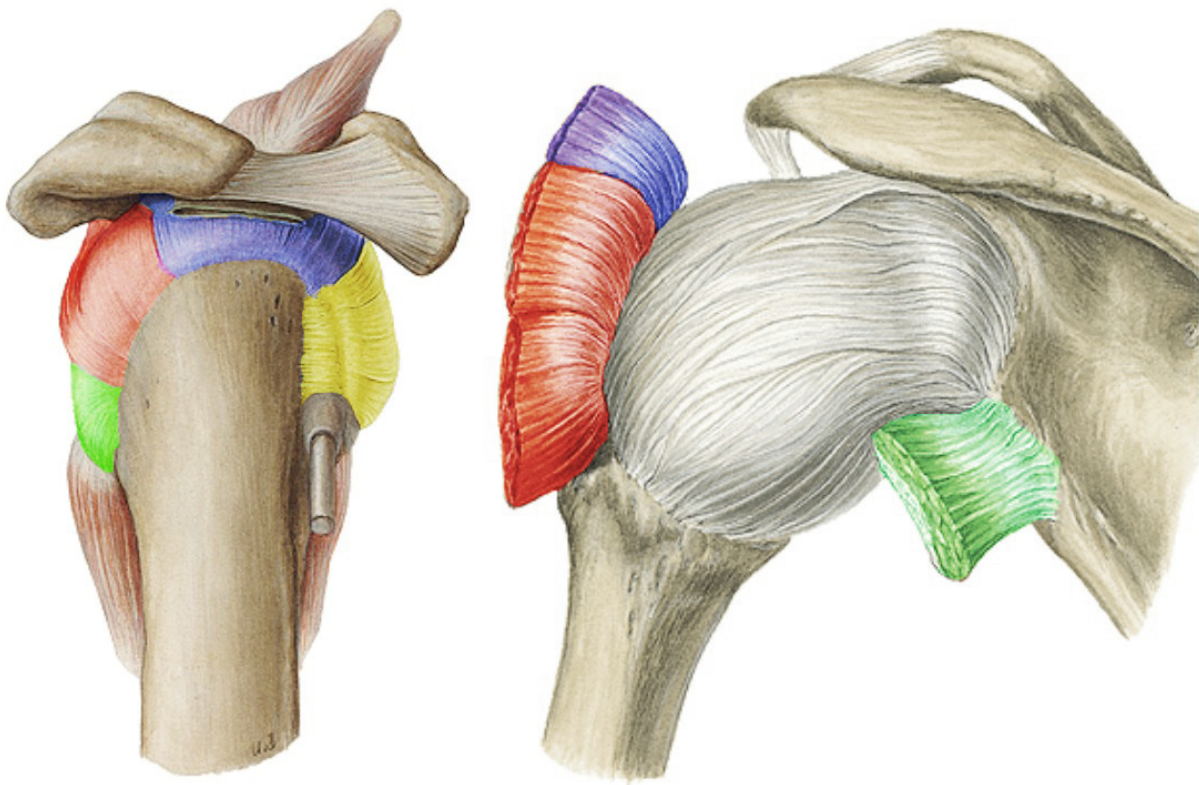


Abbildung 1: Proximaler Humerus, links: Ansicht von lateral, rechts: Ansicht von dorsal. Die vier Muskeln der Rotatorenmanschette (grün: Musculus teres minor, rot: M. infraspinatus, blau: M. supraspinatus, gelb: M. subscapularis) umfassen den Humeruskopf als funktionelle Einheit. (Modifiziert aus Sobotta, 1993)

1.2.2 Penetration der Rotatorenmanschette

Die direkte, antegrade Einbringung des Nagels durch die Rotatorenmanschettensehne bedeutet unausweichlich eine mehr oder minder ausgeprägte Schädigung der Supraspinatussehne und kann potentiell zu Symptomen wie Impingement, Tendinitis oder sogar Rotatorenmanschetten(teil-)ruptur führen (Albritton et al., 2003; Crates und Whittle, 2003; Lin und Hou, 2003c; Lin et al., 1998a; Zhu et al., 2010). Kröpfl et al. fanden bei 6 von 11 mit einem geraden UHN versorgten Humerusfrakturen sonographisch Läsionen der Rotatorenmanschette, die allesamt mit kontinuierlichen Schulterschmerzen und einer Bewegungseinschränkung einhergingen (Kröpfl et al., 2000). McCormack et al. berichteten in einer prospektiven, randomisierten Studie über postoperative Impingementsymptomatik bei 6 von 21 Patienten nach Versorgung mit einem nicht winkelstabilen Russel-Taylor-Nagel (McCormack et al., 2000). Rommens et al. berichteten von einer Verschmächting der Supraspinatussehne auf 5,4mm nach antegrader Nagelung im Vergleich zu 7,9mm auf der gesunden, nicht operierten Kontrollseite (Rommens et al., 2008), was sich auch mit den Ergebnissen von Rochet et al. deckt (Rochet et al., 2006). Zhu et al. fanden leichte Schmerzhaftigkeit über dem Insertionsportal bei 9 von 22 Patienten, 5 Patienten boten ein positives Impingementzeichen, 6 positive Jobe-Zeichen. Die durchschnittliche Kraft der Supraspinatussehne war auf der operierten Seite signifikant niedriger als auf der kontralateralen Seite (Zhu et al., 2010). Bereits 1970 vermutete Rathbun als Grund der Schmerzen eine Verletzung der Rotatorenmanschette in ihrer avaskulären Zone, die sich auf einer Länge von etwa einem Zentimeter nach cranial von ihrem Ansatz am Tuberculum majus aus erstreckt und als Grund verringerter Heilungsraten angeschuldigt wurde (Rathbun und Macnab, 1970). Gierer et al. führten jüngst Untersuchungen mittels orthogonaler Polarisationspektral-Bildgebung (OPS) an Rotatorenmanschetten bei Patienten mit proximaler Humerusfraktur durch. Hierbei konnten sie zeigen, dass das Frakturtrauma an sich keine fundamentale Einschränkung der nutritiven Perfusion der Rotatorenmanschette verursacht. Dagegen verringert der RM-Split bei der antegraden Nagelversorgung die funktionelle Kapillardichte der Supraspinatussehne um die Hälfte. Obwohl das Sehnengewebe durch seine bradytrophe Physiologie gegenüber Hypoxie relativ unempfindlich ist und der Effekt reversibel zu sein scheint, empfehlen die Autoren ein möglichst gering invasives, gewebeschonendes Vorgehen (Gierer et al., 2010). Für die Positionierung des

Tellerführungsdorns zur Einbringung eines geraden Nagels und das Aufbohren der Kalotte mit der Hohlfräse ist ein ca. 1,5 cm messender Längszugang durch die Supraspinatussehne dorsal der Bizepssehne meist ausreichend. Auch die Nagelinsertion benötigt keine weitere Eröffnung. Selbst bei Zuhilfenahme eines gebogenen Raspatoriums zur Unterstützung der Reposition ist eine Erweiterung der Rotatorenmanschetteneröffnung über 2 cm in der Regel nicht erforderlich. Daher kommen verschiedene Autoren zu dem Schluss, dass die Spaltung der Rotatorenmanschette bei anschließender, sorgfältiger Readaptation keine nachteilige Auswirkung auf das Operationsergebnis hat (Flinkkilä et al., 2004, Mittlmeier et al., 2003, Sosef et al., 2007, Popescu et al., 2009; Kelsch et al., 1997, Mathews und Lobenhoffer, 2004). Dennoch wurden vielfältige Anstrengungen unternommen, die mutmaßlich aus der iatrogenen Schädigung der Rotatorenmanschette resultierende, oben beschriebene Problematik zu minimieren. Diese betreffen einerseits die Modifikationen der Operationstechnik im Sinne einer möglichst kurzstreckigen, minimal-invasiven Inzision unmittelbar an der Insertion der Supraspinatussehne oder eine langstreckigeren Eröffnung der Rotatorenmanschette, Armierung mit Haltefäden und anschließendem sorgfältigem Verschluss. (Habernek und Orthner, 1991; Hems und Bhullar, 1996; Riemer et al., 1993; Seidel, 1989; Varley, 1995). Andererseits ergab sich die Überlegung, die Inzision ganz zu umgehen, was eine Verlagerung des Eintrittspunktes erfordert. Dimakopoulos et al. schlugen eine alternative Technik zur Insertion des Implantates außerhalb des Knorpels sowie außerhalb des Rotatorenmanschettenbereiches vor. Dieses Portal ist 1cm unterhalb des Tuberculum majus-Walles situiert und soll sowohl die Gelenkfläche wie auch die Rotatorenmanschette schonen (Dimakopoulos et al., 2005). Des Weiteren wurde ein Zugang durch die, als Rotatorenmanschettenintervall bezeichnete, Grenzschrift zwischen M. supraspinatus und M. subscapularis beschrieben (Park et al., 2008; Russo et al., 2009). Trotz vielversprechender Ergebnisse ist dieser Zugang, mit konsekutiv nach anterior verlagertem Insertionsort des antegraden Nagels, bislang nur Gegenstand von Kleinserien, noch weit davon entfernt, als Standard zu gelten und wurde daher in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

1.3 Rolle der Osteoporose im Bereich des proximalen Humerus

Im Rahmen des Alterungsprozesses kommt es zu einem substanziellen, systemischen Verlust an Knochenmasse und mikrostruktureller Integrität, die mit einem ansteigenden Frakturrisiko

im Allgemeinen wie auch am Humerus im Speziellen einhergeht (Lauritzen et al., 1993; Lill und Josten, 2000). Allein die epidemiologische Alters- und Geschlechtsverteilung proximaler Humerusfrakturen legt eine osteoporotische Teilkausalität nahe. Darüber hinaus liegt bei den meisten Patienten anamnestisch ein relativ geringes, teils nicht adäquates Trauma vor. Bereits 1947 beschrieb Berndt alters- und geschlechtsabhängige Unterschiede der Knochenstruktur im Bereich proximaler Humeri basierend auf radiologischen Befunden (Berndt, 1947). Hall wies im Jahre 1963 an Leichenhumeri mittels radiologischer Untersuchungen nach, dass es im Bereich des proximalen Humerus und hier insbesondere epiphysär, im zentralen Kopfbereich und um das Tuberculum majus herum mit steigendem Alter zu einem Verlust von Knochensubstanz kommt (Hall und Rosser, 1963). Das Vorliegen einer Osteoporose vermindert die Erfolgsrate von Osteosynthesen durch unzureichende Implantatfixierung. Obwohl die Knochenstruktur essentiell für die Stabilität des Knochen-Implantat-Konstruktes ist (Maldonado et al., 2003), stellt die Knochenqualität einen häufig unterschätzten Faktor in der präoperativen Planung dar. In der Literatur finden sich jedoch reichlich Berichte über postoperative Komplikationen wie schlechte Implantatfixierung, Lockerung von Verriegelungsbolzen und Nägeln, Frakturredislokation und verzögerter oder ausbleibender Frakturheilung mit der Folge eines schlechten operativen Ergebnisses (Huopio et al., 2000; Neer, 1970; Koval et al., 1996; Williams et al., 1997; Instrum et al., 1998; Liewet al., 2000; Kelsey et al., 1992; Rose et al., 1982; Bengnér et al., 1988). Lill et al. fanden 2002 bei weiblichen proximalen Humeri einen signifikanten Unterschied der Knochenmineraldichtewerte im Vergleich der Präparate unter mit denen über 70 Jahren. Außerdem zeigten sich in der älteren Gruppe bei den weiblichen Präparaten signifikant niedrigere Knochenmineraldichtewerte im Vergleich mit den männlichen (Lill et al., 2002). Park und Kim wiesen bei allen Individuen der Stichprobe eine mit zunehmendem Alter einhergehende Abnahme der BMD im Bereich des Tuberculum majus (TM), des Humeruskopfes (HK) und des Collum chirurgicum (CC) nach. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe in der 5. Lebensdekade zeigten Frauen der 8. Dekade eine 42%ige (TM), 35%ige (HK) und 54%ige (CC) BMD-Minderung, bzw. Männer eine 43%ige (TM), 35%ige (HK) und 22%ige (CC) BMD-Abnahme bei initial höheren absoluten Werten der männlichen Probanden (Park04). Doetsch et al. beobachteten an 80 gesunden Probandinnen einen signifikanten Abfall der Knochendichte der postmenopausalen Gruppe (>56 Jahre) gegenüber den jüngeren Individuen (Doetsch et al., 2002). Barvencik et al. wiesen jüngst eine Abnahme

der Knochendichte im lateralen HK-Bereich nach, die die hohe Inzidenz von Avulsionsfrakturen des TM bei Frauen erklären könnte (Barvencik et al., 2010). Maldonado fand in FEM-Analysen proximaler Humeri in verschiedenen Gelenkstellungen vergleichbare Spannungsverteilungen jedoch höhere Spannungsausmaße für osteoporotischen Knochen im Vergleich zu Knochen mit Referenzqualität (Maldonado et al., 2003). Aus diesen Überlegungen heraus wurde mehrfach gefolgert, dass die Indikation zum Humeruskopfersatz bzw. zu Art und Weise der osteosynthetischen Versorgung bei Patienten mit osteoporotischen Humeri von der, osteonormer Patienten abweicht (Frankle et al., 2003; Lill et al., 2003; Park et al., 2003).

1.4 Zusammenhang zwischen BMD und mechanischen Eigenschaften des Knochens

In der Literatur sind Abhängigkeiten zwischen Mineraldichte und mechanischer Festigkeit am bovinen Schenkelhals (Duquette et al., 1997), an humanen Wirbelkörpern (Cendre et al., 1999) und humanen Metaphysen langer Röhrenknochen (Okamura und Ozaki, 1999; Rho et al., 1995) dokumentiert. Weiterhin hat die Knochendichte ganz allgemein einen substanziellen Effekt auf die mechanischen Eigenschaften von Knochen-Implantat-Konstrukten (Fankhauser et al., 2003; Koval et al., 1996). Williams et al. untersuchten den Effekt von DEXA-bestimmter BMD auf die Stabilität von Draht-Zerklagen bzw. von, mit Ender-Nägeln kombinierten Draht-Zerklagen. Neben der Erkenntnis, dass die Kombination der Zerklagen mit den Nägeln eine 15-fache Erhöhung der Belastbarkeit erbrachte, zeigte sich keine Korrelation zwischen Gesamtknochendichte und Osteosynthesestabilität (Williams et al., 1997). Allerdings muss davon ausgegangen werden, dass bei intramedullären Osteosynthesystemen die, die kortikale Region einschließende Gesamtknochendichte, im Gegensatz zur trabekulären Knochendichte, eine untergeordnete Rolle spielt. Lill et al. konnten 2001 eine starke Korrelation zwischen absorptionsradiographischen Messungen der Knochendichte und der mechanischen Festigkeit trabekulären Knochens im humanen proximalen Humerus nachweisen (Lill et al., 2001). Einschränkend muss berücksichtigt werden, dass die DEXA-Technik keine Erfassung der räumlichen Verteilung der Knochenmasse sowie insbesondere keine Separation zwischen kortikaler und spongiöser Knochendichte ermöglicht. Im Jahre 2002 konnten Lill et al. mittels Radiogrammetrie, QCT, pQCT und Indentationsversuchen zeigen, dass eine hohe Korrelation zwischen

Knochenmineraldichte und mechanischen Eigenschaften in verschiedenen Regionen des proximalen Humerus besteht (Lill et al., 2002). Anhand von Ausrissversuchen konnte von Seebeck eine hohe Korrelation zwischen spongiösen BMD-Werten und Ausrisskräften von Schrauben gezeigt werden (Seebeck et al., 2004). Dies wurde 2006 von Tingart et al. für die trabekuläre Knochendichte im Bereich des Humerus, ebenfalls durch Schraubenausrissversuche an Humerusköpfen, bestätigt (Tingart et al., 2006).

1.5 Problematik der Implantateinbringung

In der Neutralnullstellung kommt der Zenit des Humeruskopfes, der die Verlängerung der Markraumlängsachse darstellt, unter dem Akromion zu liegen und ist so einer direkten Bearbeitung nicht zugänglich. Zwar verbessert sich die Situation durch Lagerung des Patienten in Beach-Chair-Position, bei der es im Verhältnis zur halbsitzenden Haltung des Patienten zu einer schwerkraftbedingten Retroversion des Oberarmes kommt und so die Kalotte halb exponiert wird. Dennoch ist dies nicht ausreichend, um einen axialen Zugang zum Markraum in dessen direkter Verlängerung zu erreichen. Dadurch wird es erforderlich, den Arm zum Einbringen des Implantates im Sinne einer weiteren Retroversion und/oder Adduktion zu manipulieren. So entsteht jedoch die Gefahr einer Frakturdislokation, insbesondere einer Varisierung des proximalen Fragmentes, was bei proximalen Humerusfrakturen ab einer Varusstellung von $<120^\circ$ mit einem schlechteren Ergebnis vergesellschaftet ist. Riemer et al. beschrieben bereits 1991 hervorragende postoperative Schulterfunktionen nach einer anterioreren Einbringung des Nagels, nach Durchtrennung des coracoakromialen Bandes (Riemer et al., 1991). Allerdings kann aus dieser Ligamentotomie eine partielle Instabilität des Schultergelenkes resultieren. Obwohl es natürlich möglich ist, die proximalen Fragmente im Sinne einer Joystickmethode mittels perkutaner Kirschner-Drähte zu dirigieren, lag zur Lösung der beschriebenen Problematik auch hier die Veränderung der Nageleintrittspunkte als Alternative zur Manipulation an der Extremität nahe.

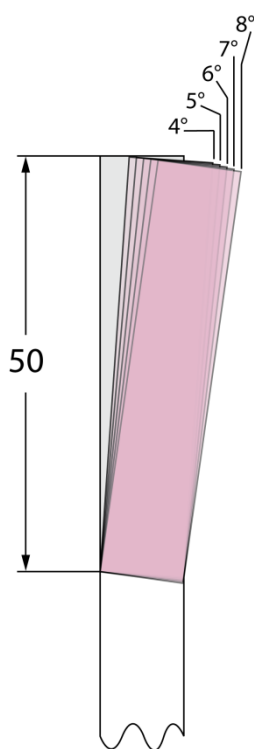
1.6 Entwicklung gerader und schräger intramedullärer Verriegelungsnägel

In der Praxis wurde dies durch eine Modifikation der Implantate im Sinne einer Neigung entlang der Längsachse im Bereich des proximalen Nagels realisiert. Hierdurch kam es zur Etablierung zweier Gruppen von Implantaten: gerader und proximal gekrümmter Nägel. (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht über antegrade, intramedulläre Humerusimplantate (blau: gerade Modelle; rot: gekrümmte Modelle)

Implantatname	Hersteller	Biegung	Anmerkungen
AIM Titanium Humeral Nail System	DePuy Orthopaedics	0°	Modell ausgelaufen - Vorgänger des Versanail
Versanail Proximal Humeral Nailing System	DePuy Orthopaedics	0°	
Versanail Universal Humeral Nailing System	DePuy Orthopaedics	0°	
AOS Humeral Nail System (Short/Long)	Advanced Orthopaedic Solutions	6°	
Austofix PHN Standard	Austofix	7,5°	
Austofix PHN Long	Austofix	5°	
Fixion IM Humeral Nails	N.M.B. Medical Applications Ltd.	5°	
Garnavos / Triathlon Humerus Nagel	Merete		
Küntscher Nail	versch.	mit/ohne	
M/DN® Intramedullary Fixation System	Zimmer	5°	
„Pin Locking Nail“		10/15°	Marktnamen (Mihara et al., 2008)
Polarus and Polarus Plus Humeral IM Rods	AcuMed	9°	
Russell-Taylor (= Richards) Humeral Interlocking Nail	Smith&Nephew	7°	
Sirus Proximal Humeral Nail	Zimmer Holdings Inc.	8°	
SMPL Humerus Interlocking Nail	Smit Medimed Pvt. Ltd.	gekrümmt	
T2 Humeral Nail	Stryker	6°	Lateral oder zentral einbringbar
T2 Proximal Humeral Nail	Stryker	6°	
Targon PH / PH long	Aesculap Orthopaedics / B.Braun	0°	
Targon H	Aesculap Orthopaedics / B.Braun	4°	
Telegraph Nail Long/Short	FH Orthopedics	0°	
Telescopic Locking Nail® (TLN®)	Stryker	0°	Entwickelt von Howmedica, nicht mehr verfügbar
Titanium Solid/Cannulated (Proximal) Humeral Nail = Expert HN/PHN	Synthes	5°	
Humerus Nail (aufgebohrt/unaufgebohrt)	Orthopaedic Innovation	gekrümmt	

	Ltd. (UK)		
UHN (unaufgebohrter Humerusnagel)	Mathys, Bettlach, CH	5°	
Universal Nail (aufgebohrt/unaufgebohrt)	Orthopaedic Innovation Ltd. (UK)	gekrümmt	
True/Fix® Proximal Humeral Nail	Encore Medical		Nicht mehr verfügbar
Trigen Humerus Nagelsystem	Smith&Nephew	0°	
Trigen Humerus Nagelsystem	Smith&Nephew	4°	
Uniflex® Humeral Nail System	BioMet	5°	
Varion Humerus-Nagelsystem	Tantum	7,5°	
YI Humeral Intramedullary Locking Nail System	Yogeshwar Implants	gekrümmt	



Durch die unterschiedlichen Krüpfungswinkel und -ursprünge der proximalen Implantatanteile ergibt sich selbst bei identischer Lage des distalen Stiels eine deutlich differierende Ausdehnung des kranialen Implantatlagers. Diese Unterschiede werden dadurch verstärkt, dass im Zuge der lateralen Einbringung der gekrüpfen Nägel der Schaftanteil des Implantates weiter lateral zu liegen kommt und so auch der schräge Zylinder eine Verschiebung nach lateral, in Richtung Tuberculum majus, erfährt.

Abbildung 2: Einfluss der proximalen Implantatkrümmung

1.7 Nageleintrittspunkte

Zur antegraden Implantation eines geraden Nagels wird in der Regel als Eintrittsportal der höchste Punkt der Kalotte in frontaler und transversaler Ebene empfohlen (Mathews und Lobenhoffer, 2007). Dieser liegt ca. 1–1,5 cm medial der Insertion der Supraspinatussehne und ca. 0,5-1 cm dorsal der Bizepssehne. In diesem Bereich der Kalotte besteht eine nahezu ebene Fläche. Je länger der aus dem Humeruskopf für den Nageldurchtritt entfernte Zylinder ist, desto stabiler ist die Fixierung des Nagels im Kalottenanteil (Mathews und Lobenhoffer, 2007). In einer aktuellen Arbeit betonen Zhu et al. die Bedeutung des korrekten Nageleintrittspunktes für den Erfolg des Eingriffs (Zhu et al., 2010). Als geeignete Position für den Eintritt eines proximal gekröpften Nagels wird in der Regel je nach Implantat der unmittelbar medial der Tuberositas und lateral der Knorpelknochengrenze situierte proximale Anteil des Sulcus intertubercularis oder die Knorpelknochengrenze selbst angesehen. Einige Autoren empfehlen, den Eintrittspunkt medialer zu wählen, auch wenn dadurch der Knorpel geschädigt werden sollte. Bei zu lateraler Einbringung wäre der Kortex zu dünn und könnte bei Einbringen des Nagels frakturieren, was die Gesamtstabilität des Systems empfindlich stören würde (Agel et al., 2004, Lin und Hou, 2003c, Lin et al., 1998a). Wie von Lin et al. beschrieben, generiert ein relativ zur Schaftachse nach lateral verschobenes Eintrittsportal verschiedene Nachteile. Dazu gehören ein erhöhter Einbringungswiderstand sowie eine, durch einen Pendeleffekt entstehende Prädisposition zu angulärem Malalignment (Lin und Hou, 1999). Dies birgt die Gefahr der iatrogenen Initiierung oder Vergrößerung einer Fragmentdislokation sowie im schlechtesten Fall eine Erweiterung der Fraktur in angrenzende Areale (Lin et al., 2003a). Daher sollten Eintrittsportal und Nagelrichtung starrer Nägel, im Gegensatz zu flexiblen Nägeln, so parallel zum Verlauf des Markraumkanales wie möglich sein (Lin et al., 1998a; Brumback, 1996). Eine nicht zu unterschätzende Problematik stellt die Erzeugung einer weiteren Fraktur durch den Nageleintrittspunkt dar. Agel et al. berichteten über 2 von 20 Fällen, bei denen es zu einer iatrogenen Frakturierung ausgehend vom Nageleintrittspunkt des verwendeten Polarusnagels (Polarus®, Acumed®) kam. Patienten mit einer metaphysären Frakturzone zeigten ein erhöhtes Risiko, eine Varusabkippung des Kopffragmentes zu entwickeln. Der von Mittlmeier besprochene Targonnagel (Targon®, Aesculap/B.Braun) benutzt einen medialer gelegenen Eintrittspunkt, um diese Problematik

abzuschwächen (Mittlmeier et al., 2003). In einer aktuellen Arbeit von Popescu et al. kam es bei 5 von 21 Patienten mit einer 2- bzw. 3-Fragment-Fraktur zu einer zusätzlichen Avulsionsfraktur des Tuberculum majus durch den Eintrittspunkt des verwendeten T2-Nagels (T2™, Stryker GmbH&Co.KG). Anders als der zuvor erwähnte, gerade Targonnagel, schlussfolgerten die Autoren, könnte die 6°-Kurvatur des T2-Nagels einen zu lateralen Eintrittspunkt bedingt haben, der möglicherweise als Ursache dieser Komplikation zu sehen sein könnte (Popescu et al., 2009). Daher empfahl die Arbeitsgruppe neben Vorsicht beim Anlegen der proximalen Insertionsöffnung und beim Einbringen des Nagels auch eine medialere Lokalisation des Eintrittspunktes als in der Operationsanleitung vorgesehen, also etwa 2-3mm medial des großen Höckers. Auch Rommens et al. legten nahe, den Eintrittspunkt nicht, wie teilweise gefordert im Ansatzbereich der Rotatorenmanschette, sondern unmittelbar medial davon anzulegen, da sie eine Schädigung des Ansatzes für gravierender und beim Rückzug schwieriger zu readaptieren hielten (Rommens et al., 2008).

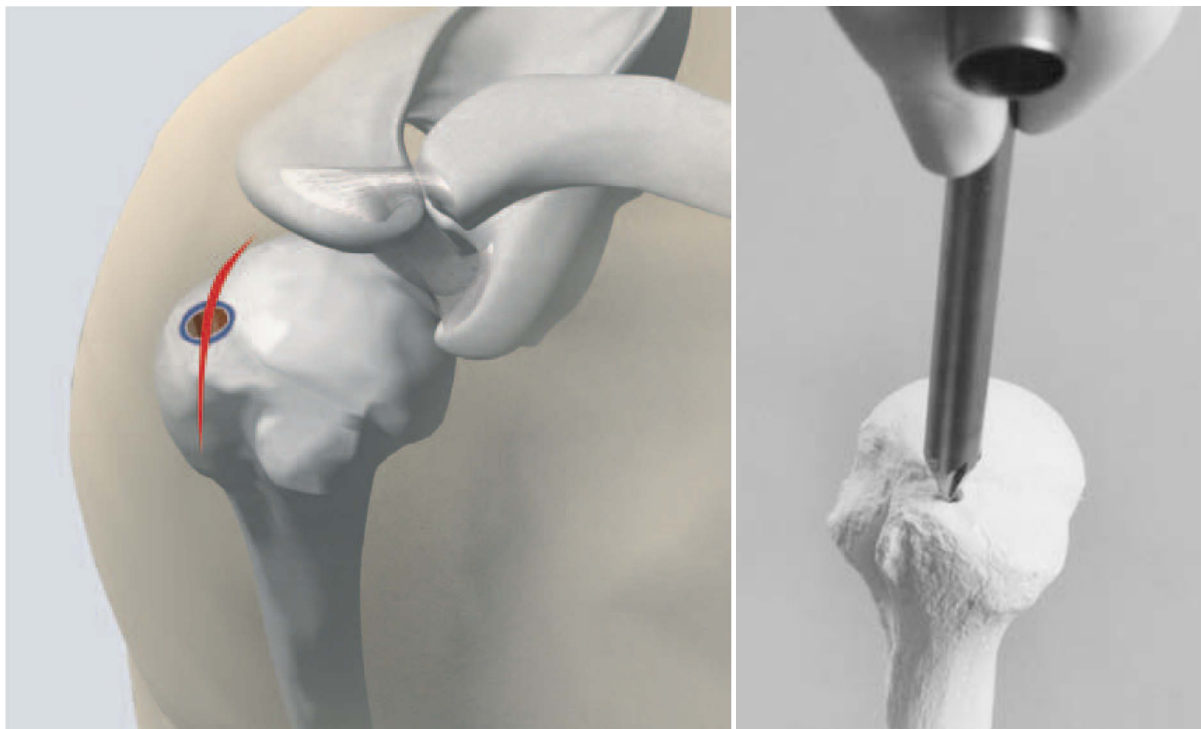


Abbildung 3: Lateraler Insertionspunkt bei gekröpften IMNs. Links: Expert Humeral Nail System, Synthes (aus: Synthes®. Expert Humeral Nailing System Technique Guide. © 2006.); rechts: Polarus® Locking Humeral Rod, Acumed® (aus Polarus® Locking Humeral Rod Brochure & Surgical Technique, POL00-00-A, 11/2008, Acumed®)

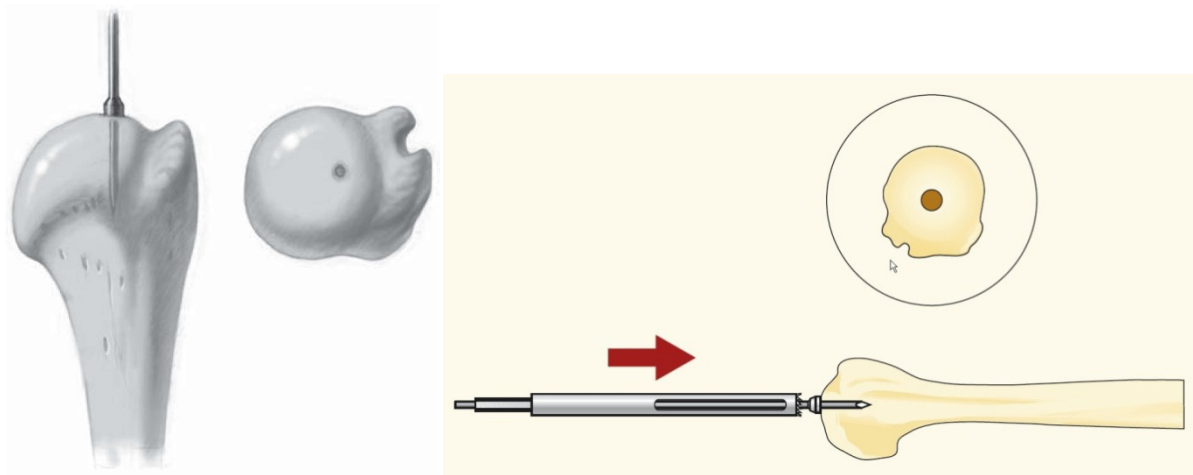


Abbildung 4.: Zentraler Insertionspunkt bei geraden IMN; hier Targon PH, Aesculap (links: aus Mathews und Lobenhoffer, 2007, rechts: Aesculap Orthopaedics. B.Braun Melsungen AG. Targon® PH Targon® H - Intramedulläres Nagelsystem für den proximalen Humerus und den Humerusschaft. Prospekt Nr. O18901.)

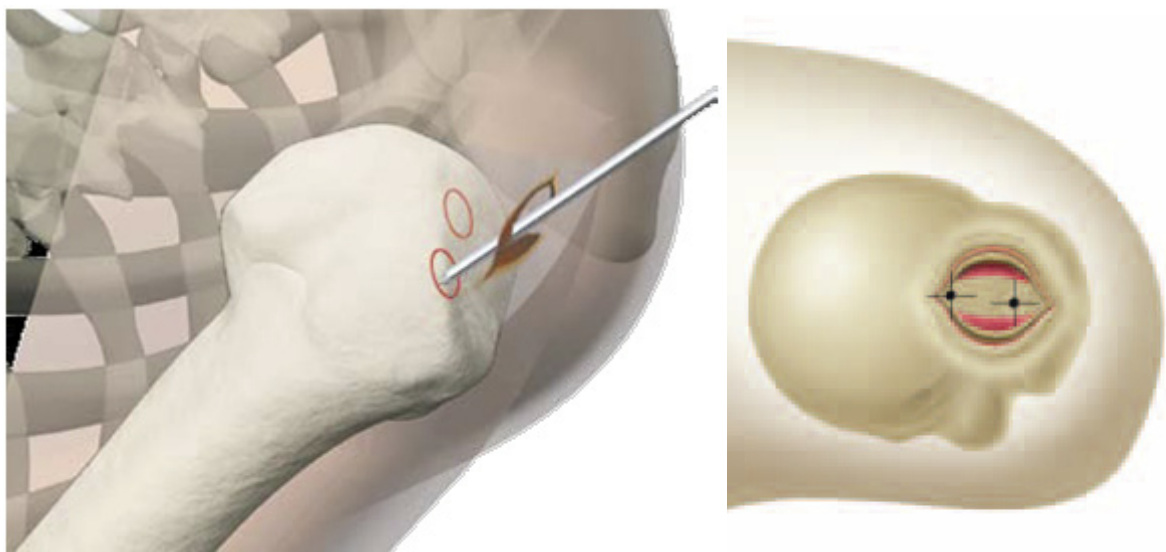


Abbildung 5: Laterale oder mediale Insertionsmöglichkeit: T2-Nagel, Stryker (aus Stryker®. T2™ - Proximales Humerusnagel System. Operationsanleitung. ©2005. Stand: 2007); rechts: Insertionspunkte für den geraden bzw. gekrümmten TRIGEN-Nagel, smith&nephew. (aus: Smith&Nephew. TRIGEN® Humeral Nail. Surgical Technique. 04/2009.)

2 Fragestellung

Die für die Ausheilung der Fraktur wichtige Maximierung der Primärstabilität des Implantat-Knochen-Konstrukts hängt maßgeblich von der Verankerung zur Verfügung stehenden Knochenlager ab. Bei der Verwendung eines intramedullären Kraftträgers kommt es im Rahmen der postoperativen Mobilisation zu einer, auf Hebelwirkung beruhenden, Beanspruchung des kranialen und des kaudalen Implantatlagers. Im distalen Bereich stellt dies angesichts einer zur Schraubenfixation zur Verfügung stehenden, intakten, mehrere Millimeter dicken Kortikalis kein Problem dar. Die proximale Verankerungszone im Humeruskopf bietet jedoch nicht die Möglichkeit einer kortikalen Kraftübertragung, da der Kortex hier nur äußerst dünn ausgebildet ist. Zudem ist durch die räumliche Nähe zur Rotatorenmanschette nur eine subkortikale Implantatfixierung realisierbar. Stattdessen erfolgt die Krafteinleitung über das Spongiosa-Metall-Interface des Nagels sowie der Schrauben. Dies erklärt, weshalb viele Implantate zur Vergrößerung der Interfacefläche eine Zunahme des Implantatquerschnittes im proximalen Bereich aufweisen. Neben der Größe der Kontaktfläche ist vor allem die mechanische Festigkeit des spongiösen Knochens für die Stabilität des Nagel-Knochen-Konstruktes von essentieller Bedeutung. Mechanische Festigkeit und Knochendichte, d.h. Mineralsatzgehalt pro Knochenvolumen sind eng gekoppelt (Rho et al., 1995; Lill et al., 2002; Seebeck et al., 2004; Tingart et al., 2006). Somit ist es möglich, über regionale Messungen der Knochendichte, Rückschlüsse auf die mechanische Stabilität des Knochens und letztlich auch von Knochen-Implantat-Konstrukten, zu ziehen. Diese Herangehensweise besitzt den Vorteil der Isolierbarkeit einzelner Komponenten über die Messung der, die jeweilige Komponente umgebenden Knochendichte, ohne dass Nebeneffekte kombinierter Implantate wie Schrauben/Platten- oder Schrauben/Nagel-Konstrukten auftreten. Außerdem entfällt die Beschaffung und Einbringung der Implantate. In der Literatur existieren verschiedene Berichte über globale oder partielle Knochendichtemessungen des Humeruskopfes sowie des metaphysären Humerus (Alfredson et al., 1996; Diederichs et al., 2006; Doetsch et al., 2002; Kannus et al., 1994; Lill et al., 2002; Park und Kim, 2004; Sievänen et al., 1993; Sievänen et al., 1998; Tingart et al., 2003b). Diese sind jedoch für Rückschlüsse auf die Verankerungsstabilität spezifischer Implantate nicht ausreichend, da es sich hierbei um zweidimensionale Datensätze, kleine oder zu junge, spezialisierte Stichproben oder zu gering aufgelöste Daten handelt. Außerdem erlaubt die

fehlende Ausrichtung der Daten auf die sehr speziellen Volumes of Interest gerader bzw. schräger Marknägel keine ausreichende Trennschärfe zum Vergleich verschiedener Implantate.

Es liegen demzufolge keine räumlich hochaufgelösten Daten über die regionale Verteilung der Knochendichte in der unmittelbaren Umgebung intramedullärer Implantate vor. Weiterhin ist auch unklar, ob innerhalb der Volumes of Interest intra- oder interindividuelle Unterschiede bezüglich Seite, Geschlecht oder eine Altersabhängigkeit bestehen.

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich daher auf folgende Fragen:

1. Existieren Unterschiede der spongiösen Knochendichte im potentiellen Implantatlager gerader oder schräger intramedullärer Marknägel?
2. Existieren Unterschiede bezüglich der kortikalen Knochendichte im Bereich der Eintrittszone der Implantate?
3. Existieren entlang des Eintrittsweges der verschiedenen Marknägel (d.h. innerhalb der Volumes of Interest) regionale Unterschiede der Knochendichte?
4. Existieren Unterschiede der spongiösen Knochendichte zwischen den Geschlechtern?
5. Besteht ein Rechts/Links-Unterschied?
6. Besteht eine Altersabhängigkeit der spongiösen Knochendichte?
7. Lässt sich anhand der Knochendichteverteilung eine Empfehlung hinsichtlich der Verankerungsstabilität gerader oder gekrümmter, antegrader Humerusnägel ableiten?

3 Material und Methoden

3.1 Proben

Die Stichprobe umfasst 27 Präparate von 14 Leichen (14 männliche Humeri, 13 weibliche), davon 13 korrespondierende Rechts/Links-Paare. Mittleres Alter aller Spender $\bar{x} = 71,11 \pm 12,909$ Jahre (42-98 Jahre), Alter der männlichen Spender $\bar{x} = 62,77 \pm 10,748$ Jahre (42-74 Jahre), Alter der weiblichen Spender $\bar{x} = 78,86 \pm 9,615$ Jahre (68-98 Jahre). Altersverteilung: s. Appendix 1. Die Ausschlusskriterien für die Proben beinhalteten Individuen mit Krebserkrankungen, Diabetes mellitus, Glukokortikoidmedikation oder Einnahme anderer, den Knochenmetabolismus beeinträchtigender Medikamente. Außerdem wurden Patienten mit schwerer Leber- oder Nierenerkrankung oder Intervallen mit längerer Immobilisation ausgeschlossen. Proben mit Anzeichen frischer oder früherer Frakturen, Zeichen abnormaler Veränderungen am Knochen oder Hinweisen auf frühere operative Eingriffe wurden von der Studie ausgeschlossen. Die proximalen Humeri wurden frisch entnommen und bei -20°C gelagert. Vor dem CT-Scan wurden die Proben dann über einen Zeitraum von 24 Stunden bei 4°C aufgetaut. Die Untersuchung (CT-Scan) erfolgte bei Zimmertemperatur.

3.2 Ausdehnung der Messregion, Unterteilung in Subzylinder

Die Ausdehnung der untersuchten Knochenzylinder wurde an einem der häufig verwendeten Nägel orientiert, dem Expert Humeral Nail (Synthes® Inc.). Als Innendurchmesser der Zylinder, entsprechend dem Spongiosa-Implantat-Interface, wurde der 9mm umfassende Außendurchmesser des Nagels gewählt. Der Außendurchmesser der Zylinder wurde mit 12 mm gewählt, wodurch eine Wanddicke der Zylinder von 3mm resultierte. Die Entscheidung hierzu wurde als Kompromiss zwischen Trennschärfe und Repräsentativität der zu analysierenden Volumina getroffen. Eine horizontale Linie durch den distalsten Punkt der Knorpeloberfläche definierte den Unterrand des Humeruskopfes und somit auch die kraniokaudale Ausdehnung der Zylinder. Dies entspricht je nach Präparat einer Länge von 45-50mm und somit der Länge des gekrümmten Abschnittes der meisten Implantate. Zur horizontalen Positionierung wurde für den geraden Zylinder die Längsachse des VOI mit dem kranialen Zenit der Humeruskalotte zur Deckung gebracht und parallel zur

Markraumlängsachse ausgerichtet. Die Positionierung der schrägen Zylinder orientierte sich an der Implantationsanweisung des Expert PHN Systems. Hiernach ist der antegrade Insertionspunkt in der lateralen Ansicht in Projektion auf die verlängerte Achse des zentralen Humerusschaftes und in der anteroposterioren Ansicht an der Knorpelknochengrenze des Humeruskopfes lokalisiert. Die Angulation wurde mit 5° zur Längsachse des Humerus festgelegt.

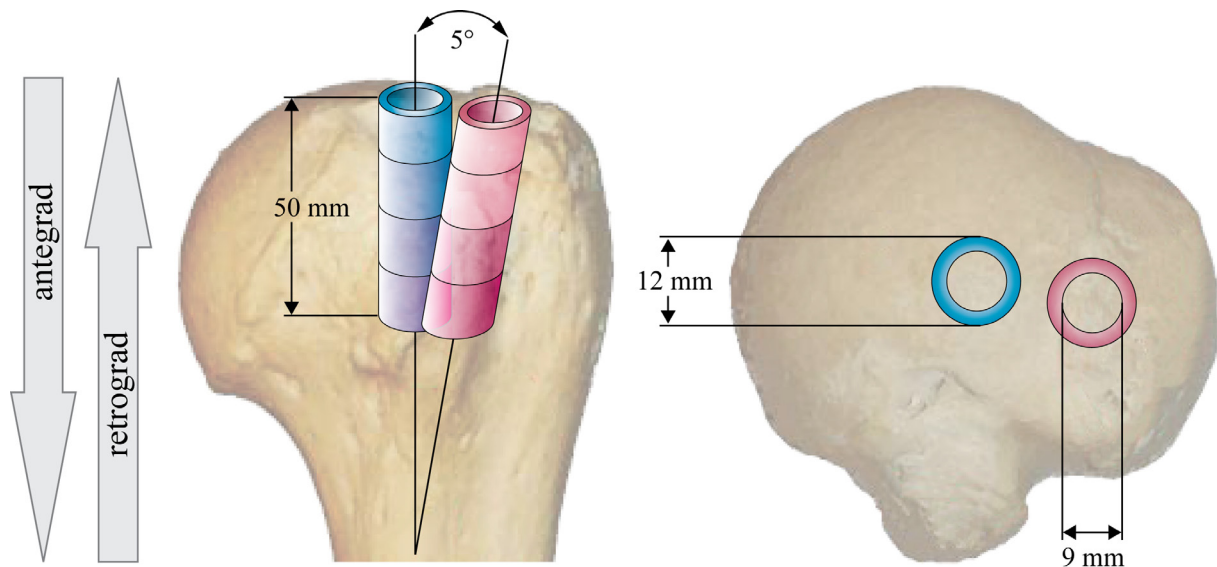


Abbildung 6: Positionierung der Volumes of Interest in Beziehung zu den anatomischen Landmarken. Links: Ansicht von anterior, rechts: Ansicht von kranial. (Abbildungen des proximalen Humerus modifiziert nach: links: <http://www.eorif.com/Shoulderarm/Shoulder%20anat/Images/Prox-Humerusant.jpg> und rechts: <http://www.eorif.com/Shoulderarm/Shoulder%20anat/Images/Prox-Humerussup.jpg>, Verfügbar am 15.08.2010)

Im Zuge der Messungen ergab sich erwartungsgemäß eine variable, teils nicht-lineare Verteilung der Knochendichte. Somit wurde zur Verbesserung der Charakterisierung und Vergleichbarkeit der einzelnen Areale eine Unterteilung in, innerhalb der geraden bzw. schrägen Gruppe, jeweils isovolumetrische Subzylinder vorgenommen (s. Abbildung 7). Die erzeugten Untergruppen wurden beibehalten und in der weiteren Analyse miteinander verglichen, um den Einfluss der Segmentation auf den Informationsgewinn zu veranschaulichen.

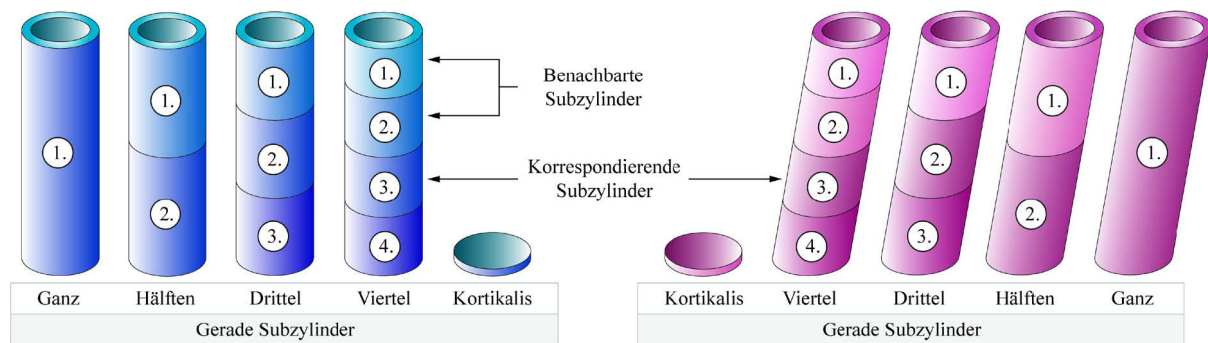


Abbildung 7: Schemazeichnung zur Veranschaulichung der Unterteilung der Zylinder und Subzylinder

3.3 Hochauflösende periphere quantitative Computertomographie - HR-pQCT

Die radiologische Analyse der Proben erfolgte mittels hochauflösender quantitativer Computertomographie (HR-pQCT – XtremeCT, Scanco Medical, Brüttisellen, Schweiz). Die Strahlenquelle wurde mit 60 kVpeak / 40 keV (900 μ A) betrieben. Die Rekonstruktion der zweidimensionalen CT-Bilder erfolgte hochaufgelöst in 1536 x 1536 Pixel-Matrices. Die generierten Bilder wurden in 3D-Arrays mit einer isotropen Voxel-Größe von 82 μ m gespeichert. Während des Scans befand sich der proximale Humerus in einer waagrechten Position mit dem Tuberculum minus auf 12 Uhr fixiert. Eine horizontale Linie durch den distalsten Punkt der Knorpeloberfläche definierte den Unterrand des Humeruskopfes. Das komplette proximale Ende des Humerus wurde mit etwa 550-600 Slices erfasst. Das entspricht je nach Größe des Präparates etwa 45-50 mm. Alle HR-pQCT Scans wurden von demselben Untersucher durchgeführt und analysiert. Die Auswertung der Bilder wurde mit Hilfe einer proprietären Software durchgeführt (Image Processing Language, Scanco Medical, Brüttisellen, Schweiz). Zur Rauschunterdrückung wurde ein Gauss'scher Filter mit einem Sigma von 0,7 verwendet. Für die binäre Segmentation aller Proben wurde ein einheitlicher Grenzwert von 11% des maximalen Graustufenwertes gewählt, der die Spitzenwerte des spongiösen Knochens im Graustufenverteilungsdiagramm repräsentiert. Das Knochenvolumen (Bone Volume, BV) wurde über ein Tetraeder-Gitter berechnet, welches mittels der „marching cube“ Methode generiert wurde. Das Gesamtvolumen (Total Volume, TV) wurde dem Volumen der Differenz aus äußerem und innerem zylindrischem VOI gleichgesetzt. Basierend auf der Segmentation der Knochenzylinder wurde für die Spongiosa das Verhältnis des Knochens zu Gesamtvolumen (Bone Volume vs. Total Volume = BV/TV)

berechnet. Die Separation des kortikalen Abschnittes von den subkortikalen Bereichen wurde inspektorisch in axialer Schichtführung manuell durchgeführt.

3.4 Statistik

Die statistische Aufarbeitung der Daten erfolgte mit der Software SPSS Statistics 17.0 (Version 17.0.0 (23.08.2008), SPSS Inc., Chicago, IL). Zur Überprüfung auf Normalverteilung wurden der Shapiro-Wilk-Test und der Kolmogorov-Smirnov Test mit Lilliefors Signifikanzkorrektur durchgeführt (s. Appendix 2). Lediglich die kortikalen Messwerte beider Gruppen zeigten, auch nach Geschlechtertrennung, eine Normalverteilung, weshalb im Weiteren ausschließlich nicht-parametrische Tests durchgeführt wurden. Obwohl für die Kortikaliswerte prinzipiell parametrische Tests möglich gewesen wären, wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit und Vergleichbarkeit auch hier nicht-parametrische Verfahren angewendet. Als benachbarte Subzylinder werden räumlich unmittelbar aneinander anschließende Zylinder bezeichnet. Die positionell korrespondierenden Zylinder für den Vergleich zwischen geraden und schrägen Subzylindern befinden sich jeweils in kraniokaudaler Abfolge an vergleichbarer Position, also der n-te gerade Subzylinder wird mit dem n-ten schrägen Subzylinder in Beziehung gesetzt (s. Abbildung 7: Schemazeichnung zur Veranschaulichung der Unterteilung der Zylinder und Subzylinder). Der Vergleich der in der Höhe korrespondierenden sowie der benachbarten Zylinder erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Tests. Beim Seiten- und Geschlechtervergleich fand eine Kruskal-Wallis-ANOVA Anwendung. Für den Seitenvergleich der korrespondierenden Subzylinder wurde der isoliert vorliegende Humerus ausgeschlossen, wodurch die Menge der zur Verfügung stehenden Proben auf $n=26$, also 13 Paarvergleiche, reduziert wurde. Zur Regressionsanalyse der Knochendichtewerte der Zylinder als abhängige und des Alters als unabhängige Variable wurde der SPSS Kurvenanpassungs-Algorithmus eingesetzt. Als mögliche Modelle wurden Linear, Quadratisch, Kubisch, Invers, S-Förmig, Logistisch, Exponentiell, Power und Wachstumsfunktion geprüft. Als Toleranz für die Aufnahme von Termen in die Gleichungen wurde 0,0001 festgelegt. Die lineare Regressionsanalyse erfolgte mit Hilfe des SPSS-eigenen, schrittweisen Variablenein- und -ausschlussalgorithmus. Die Scatterplots wurden mit SigmaPlot für Windows Version 11.0 (Build 11.1.0.102 ©2008 Systat Software Inc.) erstellt.

4 Ergebnisse

Betrachtet man die Mittelwerte der gemessenen Knochen-/Gesamtvolumenverhältnisse zeigt sich sowohl bei den geraden als auch den schrägen Subzylindern eine rapide Abnahme der Knochendichtewerte in kraniokaudaler Richtung (s. Abbildung 8). Mit zunehmender Erhöhung der räumlichen Analyseauflösung durch Verkleinerung der Vergleichszylinder, offenbart sich eine Kulmination der Knochendichte in den subkortikalen Bereichen. Die Abnahme der BMD im Bereich der geraden Subzylinder beschreibt einen annähernd linearen, stetigen Verlauf. Bei den schrägen Zylindern findet sich unerwartet eine Zone erhöhter Dichte im Bereich des distalen Drittel bzw. Viertel. Bei Inspektion der Rohdaten fällt ein 42-jähriges männliches Individuum auf, das den Dichtedurchschnitt der Männer durch beidseitig hohe Werte der 4. Schrägen Zylinder anhebt (s. Appendix 5 und 6; „Humorph_34“ / „Humorph_36“). Bei den Frauen existiert ein Ausreißer in Form eines einseitig hohen BMD-Wertes des vierten schrägen Zylinders einer 76jährigen.

Der spongiöse Anteil der geraden bzw. schrägen Zylinder erreicht lediglich 0,19-12,56% bzw. 0,58-6,29% der jeweiligen kortikalen Deckplattenregionen.

Tabelle 2: Verhältnis des Knochenvolumens zum Gesamtvolumen für die Gesamtstichprobe (n=27) unterteilt nach Subzylindern

	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25	50	75
Gerade Kortikalis	,4284	,3928	,15787	,18	,78	,2966	,3928	,5474
Gerade Ganz	,0293	,0138	,04075	,00	,16	,0081	,0138	,0373
Gerade 1.Hälfte	,0457	,0198	,06106	,00	,24	,0096	,0198	,0646
Gerade 2.Hälfte	,0123	,0059	,02102	,00	,08	,0006	,0059	,0091
Gerade 1.Drittel	,0486	,0219	,05981	,00	,24	,0127	,0219	,0680
Gerade 2.Drittel	,0318	,0174	,04863	,00	,19	,0036	,0174	,0437
Gerade 3.Drittel	,0072	,0012	,01605	,00	,07	,0003	,0012	,0038
Gerade 1.Viertel	,0538	,0288	,06221	,00	,25	,0133	,0288	,0767
Gerade 2.Viertel	,0374	,0124	,06124	,00	,25	,0036	,0124	,0420
Gerade 3.Viertel	,0171	,0106	,02654	,00	,11	,0005	,0106	,0176
Gerade 4.Viertel	,0076	,0010	,01652	,00	,07	,0002	,0010	,0042
Schräg Kortikalis	,2433	,2620	,10932	,05	,48	,1518	,2620	,3131
Schräg Ganz	,0067	,0040	,00775	,00	,04	,0022	,0040	,0066
Schräg 1.Hälfte	,0102	,0066	,00956	,00	,04	,0036	,0066	,0125
Schräg 2.Hälfte	,0033	,0006	,00693	,00	,03	,0001	,0006	,0016
Schräg 1.Drittel	,0130	,0092	,01155	,00	,05	,0054	,0092	,0170
Schräg 2.Drittel	,0030	,0007	,00491	,00	,02	,0002	,0007	,0028

Schräg 3.Drittel	,0043	,0006	,00930	,00	,04	,0001	,0006	,0020
Schräg 1.Viertel	,0153	,0114	,01479	,00	,07	,0061	,0114	,0175
Schräg 2.Viertel	,0051	,0017	,00714	,00	,02	,0005	,0017	,0064
Schräg 3.Viertel	,0014	,0003	,00277	,00	,01	,0001	,0003	,0010
Schräg 4.Viertel	,0051	,0007	,01117	,00	,05	,0001	,0007	,0025

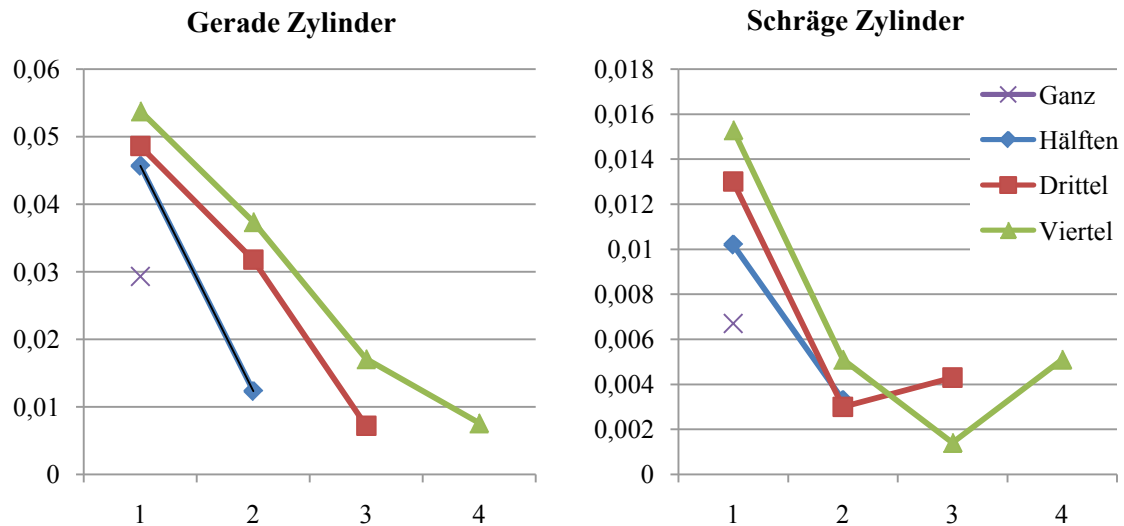


Abbildung 8: Mittelwertverlauf der einzelnen Subzylinder für die Gesamtstichprobe

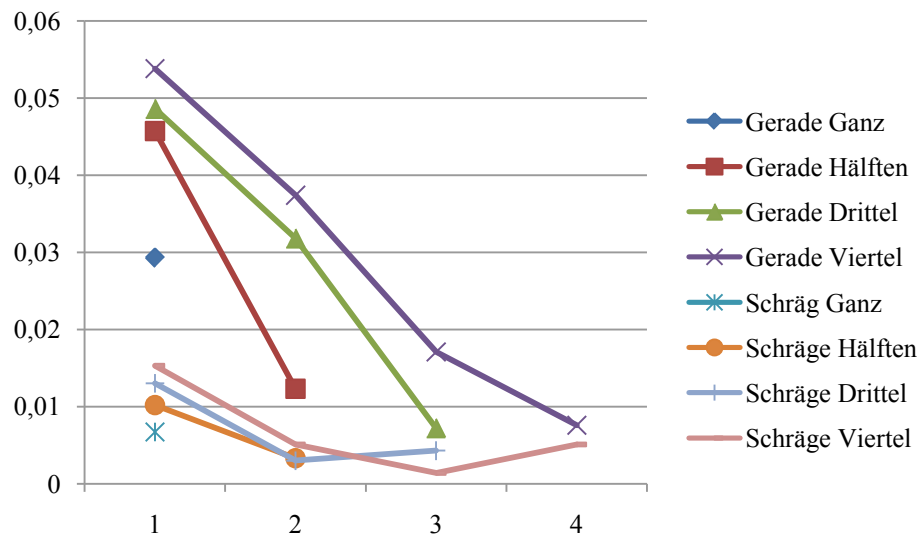


Abbildung 9: Mittelwertverläufe gerader vs. schräger (Sub-)Zylinder im direkten Vergleich

Ergebnisse

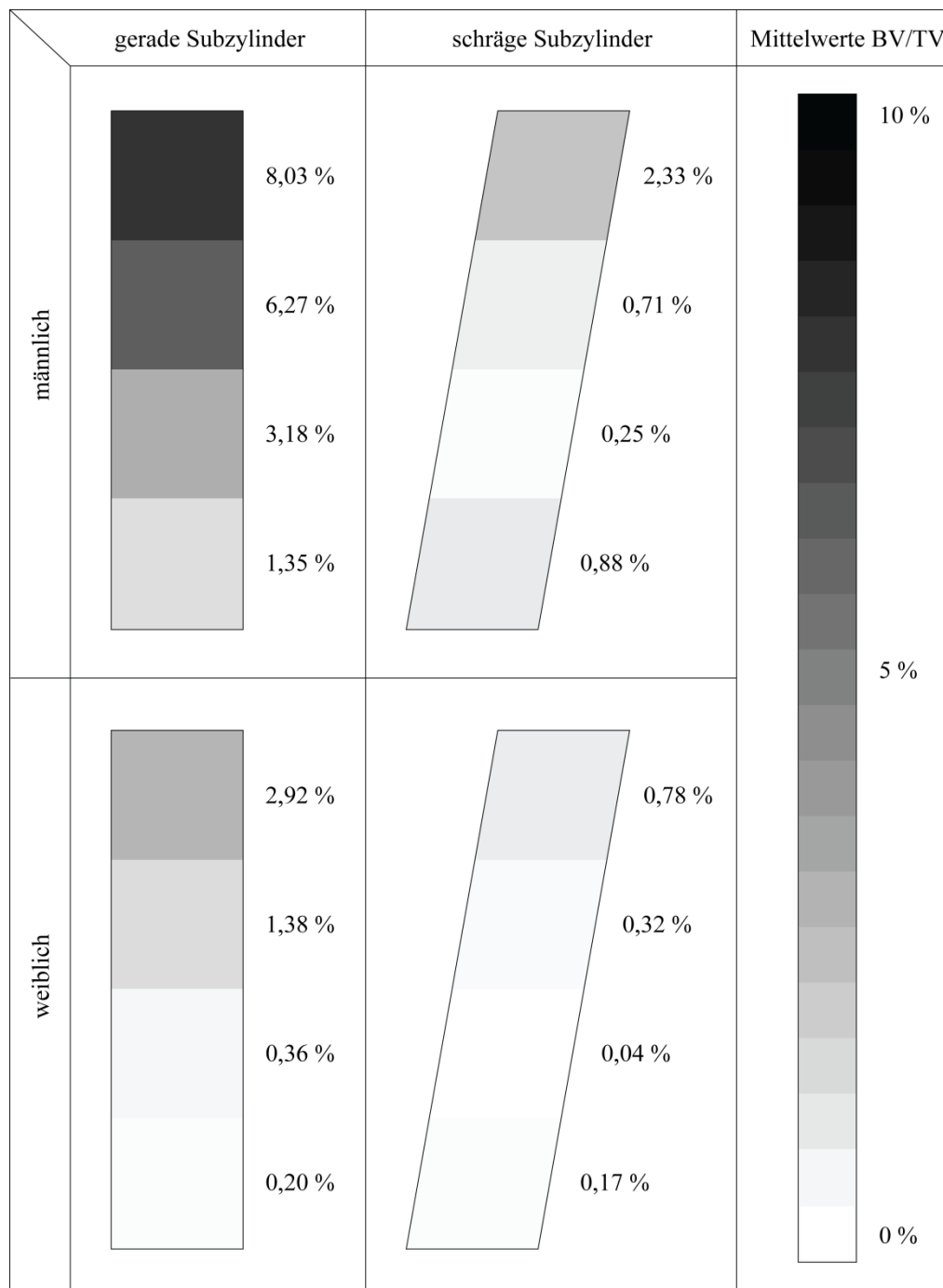


Abbildung 10: Intensitätsdiagramm. Die Mittelwerte der im jeweiligen Subzylinder gemessenen Verhältnisse zwischen Knochen- und Gesamtvolumen werden durch, der Legende entsprechende, Grauwerte repräsentiert. Höhere Dichte geht mit dunkleren Feldern einher. Obwohl die Grafik keine direkte Quantifizierung erlaubt, erleichtert sie die Einschätzung der Verhältnisse zwischen den Untergruppen. So zeigt sich eine deutliche Dichtemehrung der männlichen, geraden Zylinder gegenüber den anderen Subgruppen.

In der rechts abgebildeten Legende entspricht ein BV/TV-Verhältnis von 0,1 reinem Schwarz (RAL 9005/CMYK {0,0,0,100}) mit einer linearen Abstufung bis BV/TV=0 entsprechend reinem Weiß (CMYK {0,0,0,0}).

Anmerkung: Die vom Menschen empfundene Helligkeit steigt in dunklen Bereichen steiler und in hellen weniger steil an. Die Stevenssche Potenzfunktion ordnet dem menschlichen Auge dabei ein Gamma von ca. 0,3 bis 0,5 zu. Soll die Grafik daher auf einem linear arbeitenden Anzeigegerät betrachtet werden, muss es daher mit dem reziproken des obigen Gammawerts (ca. 3,3 bis 2) vorverzerrt werden, damit sich beide Nichtlinearitäten für den Betrachter am Ende wieder aufheben. (Stevens, 1957)

4.1 Geschlecht

Im Geschlechtervergleich zeigen sich bei korrespondierenden Subzylindern durchgehend höheren BV/TV-Werten bei den männlichen Proben (s. Abbildung 11 und Abbildung 12; Tabelle mit Einzelwerten: s. Appendix 4). In der Gruppe der geraden Subzylinder liegen signifikante Geschlechtsunterschiede auf 5%-Niveau für die ganzen Zylinder, beide Hälften, erstes und zweites Drittel sowie zweites und drittes Viertel vor. Auf 1%-Niveau unterscheiden sich die ersten Viertel der geraden Abschnitte. Die schrägen Spongiosazylinder weisen auf 5%-Niveau signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern der ersten Hälfte sowie des ersten Viertels auf. Geschlechtsunterschiede auf 1%-Signifikanzniveau existieren für die nicht unterteilten Zylinder, die ersten und die zweiten Drittel.

Im Hinblick auf die hohe Streuung der gemessenen kortikalen Dichtewerte zeigt sich hier zwischen Männern und Frauen für die geraden Zylinder kein signifikanter Unterschied, wohl aber für die schrägen Subzylinder auf 5%-Niveau.

Im Liniendiagramm der geschlechtergetrennten Mittelwertverläufe zeigt sich für die geraden Zylinder bei den männlichen Proben auch bei zunehmender Auflösung eine annähernd lineare Abnahme der Knochendichtewerte, wohingegen die weiblichen Proben einen steileren Abfall und eine asymptotische Annäherung an die x-Achse beschreiben. Für die schrägen Zylinder zeigt sich in den distalen Bereichen ein Anstieg der Knochendichte, der im letzten Viertel situiert sein muss, da bei Erhöhung der Analyseauflösung von Drittel auf Viertel, die dritten Viertel einen weiteren Abfall der Knochendichte beschreiben, bevor sie im vierten Viertel ansteigen. Der in der Gesamtstichprobe beobachtete Anstieg der Knochendichte in den distalen Bereichen der schrägen Zylinder erklärt sich somit über eine vermehrte Knochendichte im vierten Abschnitt der weiblichen Individuen und hier im Speziellen über einen Ausreißer des linken Humerus einer 76-Jährigen („Humorph_08“, s. Appendix 6), der mit 0,0135 um fast eine Größenordnung über dem Durchschnitt (0,0017) liegt.

Die mit „10“ und „11“ bezeichneten Werte wurden bei einem 42-jährigen Mann gemessen und befinden sich für die geraden Subgruppen augenscheinlich weit über dem Durchschnitt. Bei den schrägen Regionen wird nur die Probe 11 als Outlier geführt, was auf eine

Ergebnisse

intraindividuelle Variabilität bezüglich der Seitenvergleichbarkeit bei den schrägen Zylindern hinweisen kann.

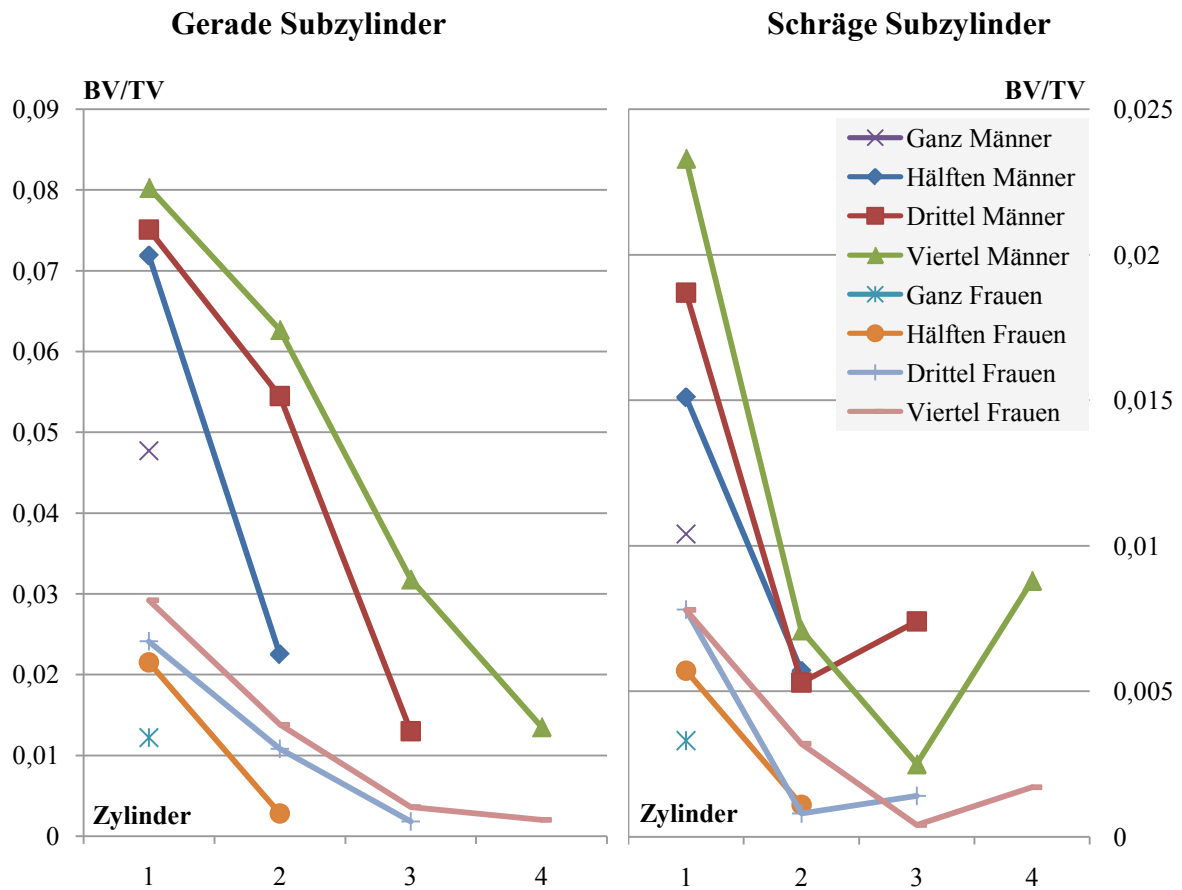


Abbildung 11: Mittelwerte der Subzylinder nach Geschlecht getrennt

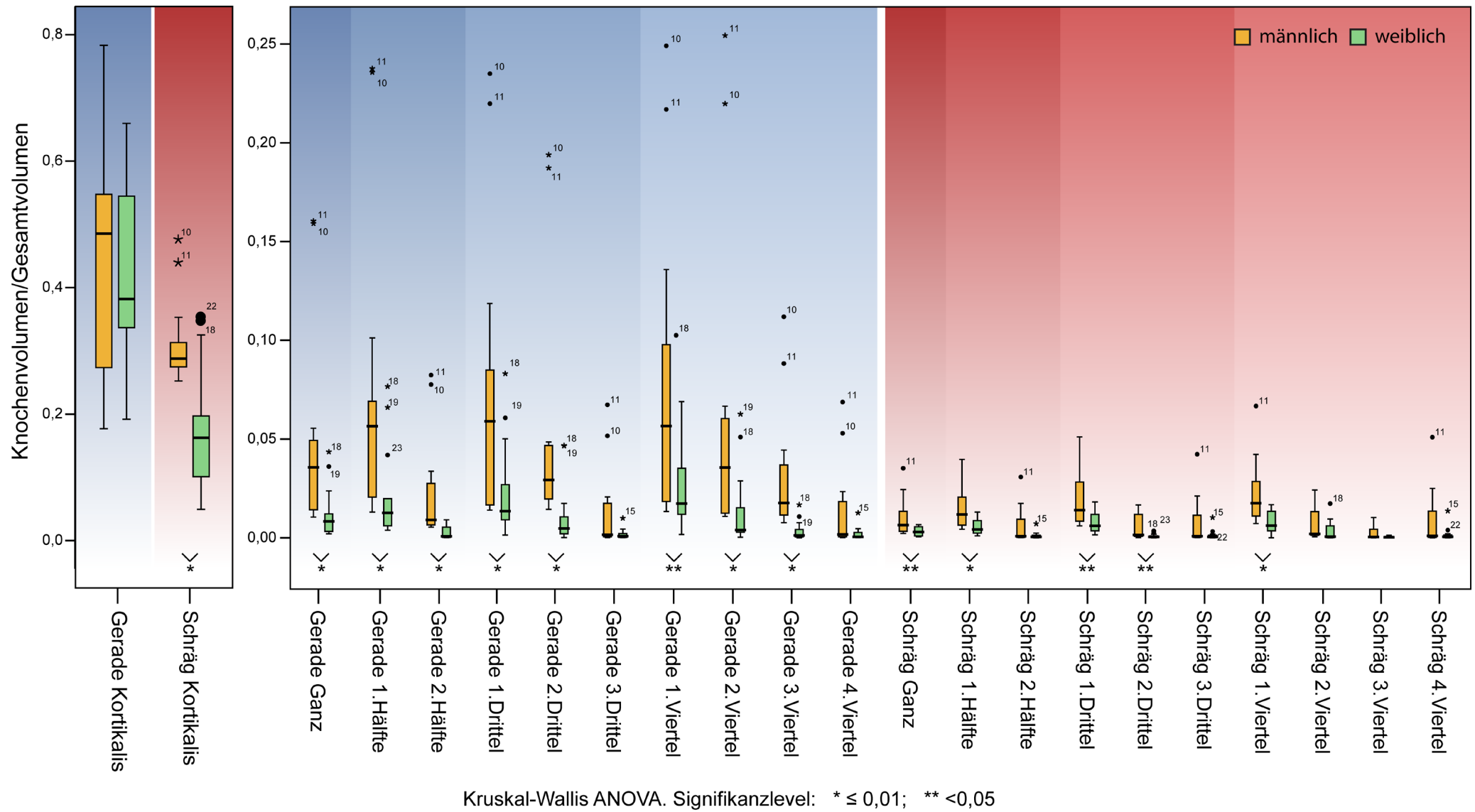


Abbildung 12: Boxplots: Vergleich männlicher und weiblicher Subzylinder

4.2 Vergleich der benachbarten Subzylinder

Betrachtet man die gesamte Stichprobe, zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,01$) zwischen erster und zweiter Hälfte, sowie zwischen zweitem und drittem Drittel der geraden Subzylinder, Unterschiede auf 5% Signifikanzniveau bestehen zwischen erstem und zweitem Viertel sowie zwischen drittem und viertem Viertel. In der Gruppe der schrägen Zylinder unterscheiden sich erste und zweite Hälfte, erstes und zweites Drittel sowie erstes und zweites Viertel bzw. zweites und drittes Viertel signifikant ($p < 0,01$). Ebenso zeigt sich eine deutlich höhere Dichte der Kortikalis des geraden Messareals im Vergleich zu der des schrägen ($p < 0,01$). Basierend auf den Erkenntnissen des Geschlechtervergleiches wurde hier zusätzlich eine nach Geschlecht getrennte Analyse durchgeführt. In der Gruppe der männlichen Proben entfällt gegenüber der Gesamtstichprobe lediglich der signifikante Unterschied des ersten gegenüber dem zweiten Viertel, was möglicherweise im Wegfall der steiler abfallenden weiblichen Werte begründet ist. Bei den schrägen Zylindern der männlichen Proben ändert sich zwischen zweitem und drittem Viertel das Signifikanzniveau von 1% auf 5%. In der weiblichen Gruppe fällt ein neu aufgetretener signifikanter Unterschied des ersten zum zweiten Drittel der geraden Subzylinder auf ($p < 0,05$), der in der Gesamtstichprobe nicht zu verzeichnen ist. Durch die Geschlechtsseparation, fallen die verhältnismäßig hohen BMD-Werte der männlichen schrägen 2.Viertel weg, was sich im Verschwinden des signifikanten Unterschiedes des zweiten und dritten Viertel bei den Frauen äußert (vgl. Abbildung 14 und Abbildung 15). Abgesehen davon ist die Kortikalis im geraden Zylinder deutlich dichter als im schrägen. In der Analyse der Gesamtstichprobengrafik sowie der der männlichen Individuen fallen zwei Ausreißer auf. Bei diesen Werten handelt es sich wie bereits oben erwähnt um rechten und linken Humerus des 42 jährigen Mannes.

4.3 Vergleich topographisch korrespondierender Subzylinder

Im Vergleich von korrespondierenden geraden und schrägen Subzylindern (z.B. „Gerade 1.Hälfte“ vs. „Schräg 1.Hälfte“, s. Abbildung 7) zeigen sich durchgehend höhere Mittelwerte bei den geraden Zylindern. Die Unterschiede sind, mit Ausnahme des 3.Drittel und des 4.Viertel, signifikant ($p < 0,01$). Ebenso differieren die kortikalen BV/TV-Werte auf 1%-Niveau (s. Abbildung 13).

In der männlichen Subpopulation bestehen signifikante Unterschiede auf 1%-Niveau im Vergleich der ganzen Zylinder, der proximalen Hälften, der ersten und zweiten Drittel, der zweiten und der dritten Viertel, auf 5%-Niveau zwischen den zweiten Hälften und den ersten Vierteln. Kein signifikanter Unterschied besteht wiederum für die distalsten Drittel und die distalsten Viertel. Im Gegensatz zur Gesamtstichprobe zeigt sich bei den Männern kein signifikanter Unterschied zwischen geraden und schrägen Kortikales. Dies dürfte mit der großen Streuung der Dichtewerte für die geraden Deckplatten im Zusammenhang stehen (s. Abbildung 14).

Für die weiblichen Proben bestehen signifikante Unterschiede zwischen positionell korrespondierenden geraden und schrägen Subzylindern auf 1%-Niveau für die ganzen Zylinder, die ersten Hälften, die zweiten Drittel, die ersten Viertel sowie die Kortikales. Außerdem bestehen Unterschiede auf 5%-Niveau für die ersten Drittel, die zweiten und die dritten Viertel. Kein signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen den zweiten Hälften sowie den distalsten Dritteln und Vierteln (s. Abbildung 15).

Ergebnisse

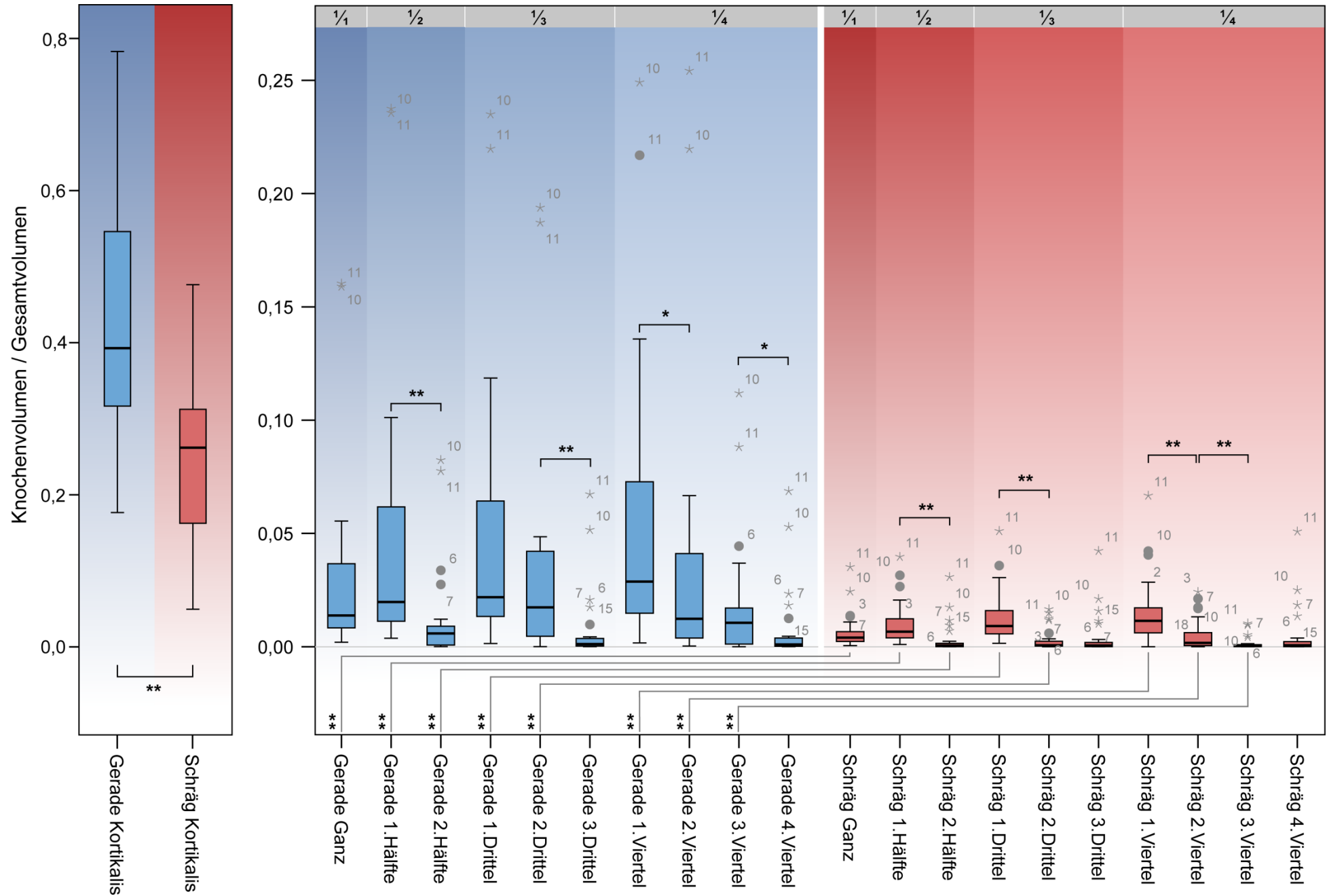


Abbildung 13: Boxplots Knochen volumen/Gesamtvolumen vs. (Sub-) Zylinder; Gesamtstichprobe. Vergleich mittels Mann-Whitney-U Statistik. Signifikanzlevel: ** p < 0,01; * p < 0,05.

Ergebnisse

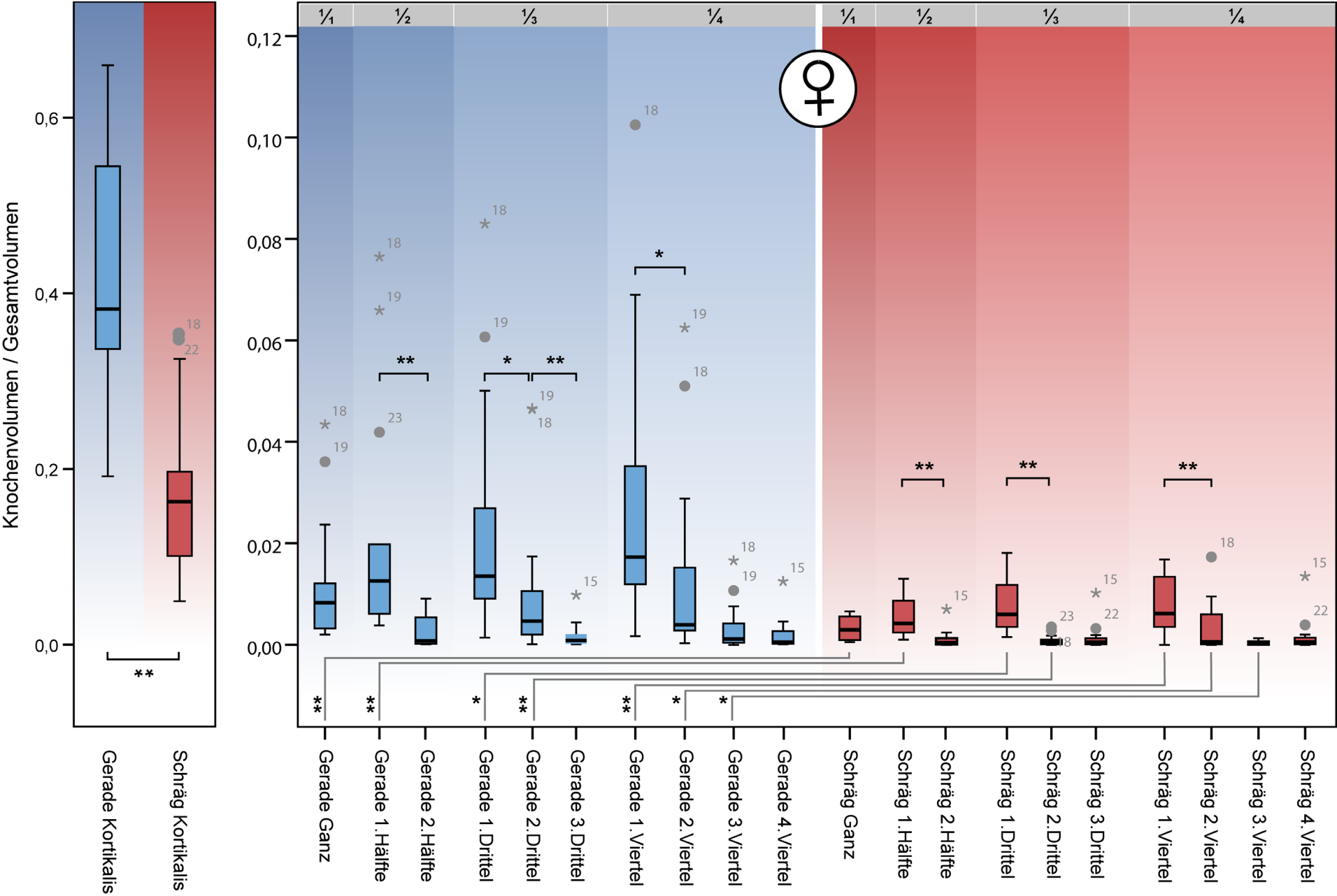


Abbildung 15: Boxplots Knochenvolumen/Gesamtvolumen vs. (Sub-) Zylinder; Frauen. Vergleich mittels Mann-Whitney-U Statistik. Signifikanzlevel: ** p < 0,01; * p < 0,05.

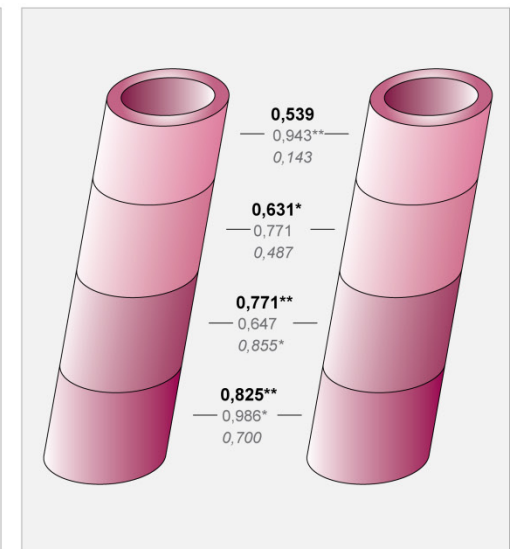
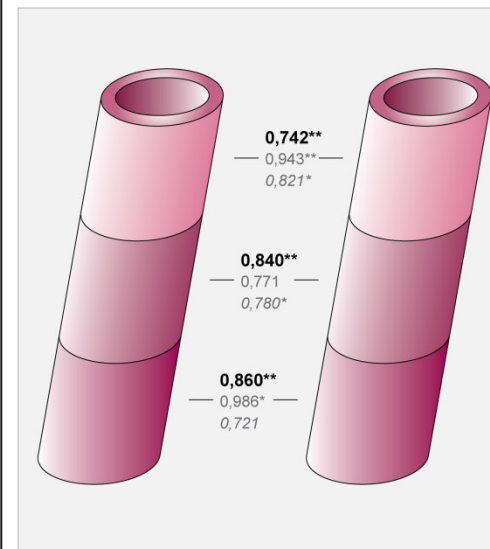
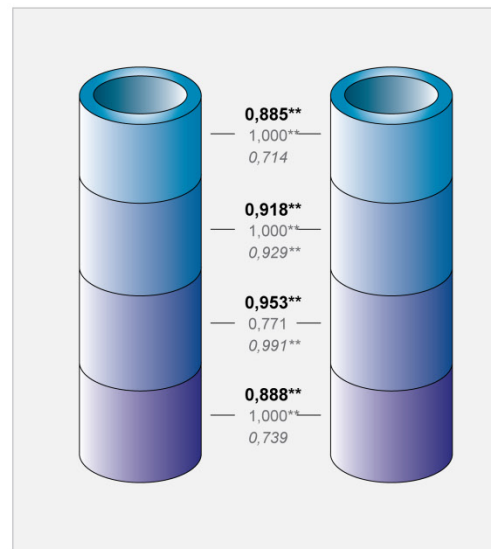
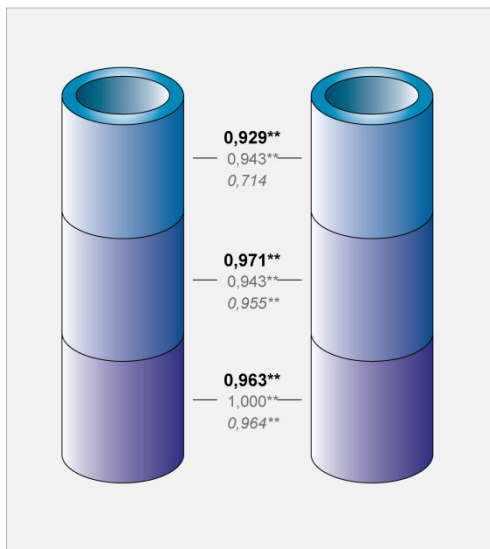
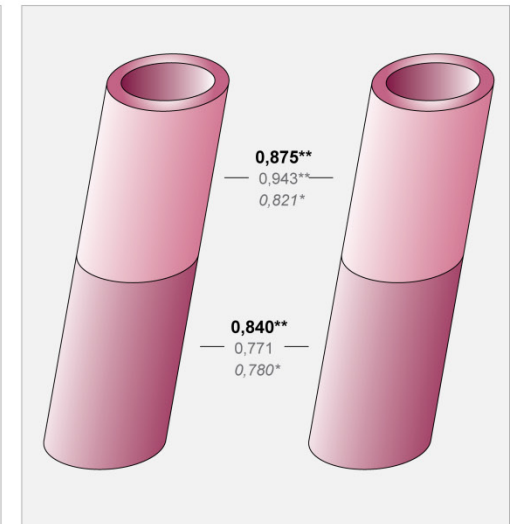
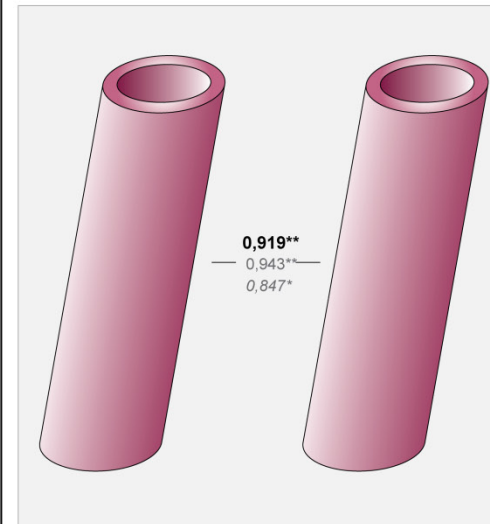
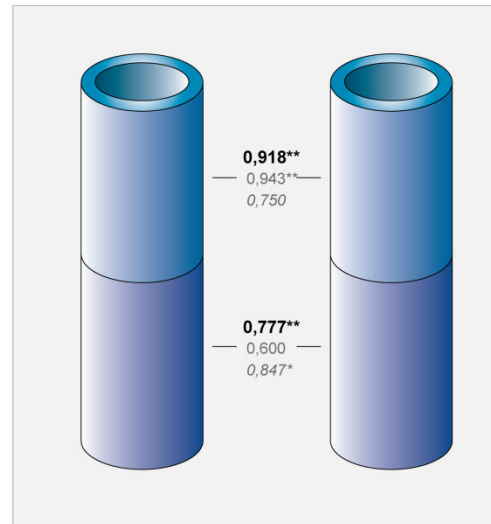
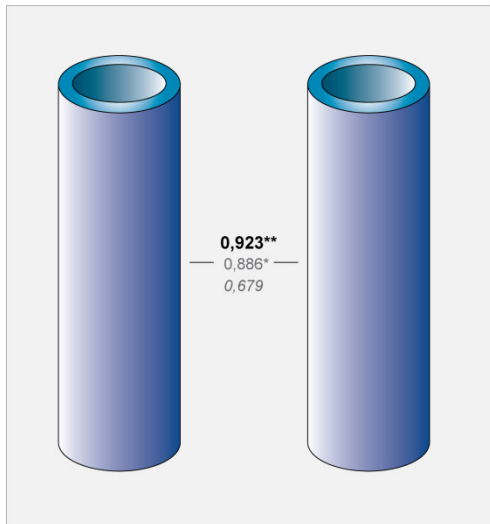
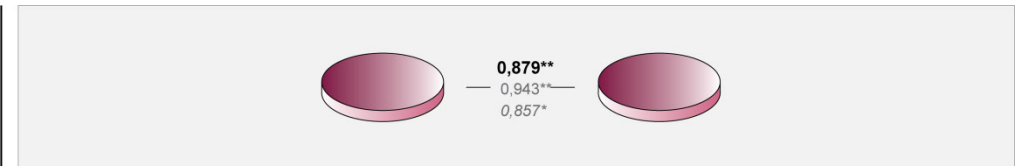
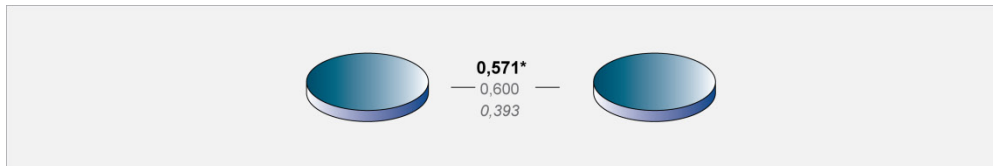
4.4 Seitenvergleich

In der Kruskal-Wallis ANOVA ergab sich kein Hinweis auf signifikante Unterschiede zwischen den korrespondierenden rechten und linken Humeri ($p > 0,05$; detaillierte Aufstellung: s. Appendix 3), was die Frage nach der Höhe der Korrelation zwischen den Seiten aufwarf. In der bivariaten Korrelationsanalyse der Gesamtstichprobe mittels Spearman's Rho-Test zeigten sich gute bis extrem gute, das 1. Viertel der schrägen Subzylinder ausgenommen, durchgehend signifikante Korrelationen der Seiten (Übersicht s. Abbildung 16). Dem hier vorliegenden Abfall der Korrelationsgüte liegt eine sehr schwache Seitenkorrelation der weiblichen schrägen proximalen Viertel zu Grunde. Insgesamt ist die Korrelationshöhe für die Gesamtstichprobe bei den geraden Subzylindern häufiger signifikant und im direkten Vergleich höher. Relativ gering korrelieren ebenso die geraden Kortikales der rechten vs. linken Seite.

Tendenziell scheinen Zylinder weiblichen Geschlechts und schräger Formgebung im Seitenvergleich mit einer niedrigeren Korrelationsgüte einherzugehen.

Tabelle 3: Übersicht: Bivariate Korrelationen mittels Spearman's Rho-Test im Seitenvergleich rechts vs. links. Weiße Felder zeigen nicht signifikante Korrelationen an, hell orange unterlegte Felder zeigen Korrelationen auf 5%-Niveau an, dunkel orange unterlegte Felder korrelieren auf 1%-Niveau.

Gerade Zylinder				Schräge Zylinder			
	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	
Kortikalis	0,571	0,600	0,393	0,879	0,943	0,857	Kortikalis
Ganz	0,923	0,886	0,679	0,919	0,943	0,847	Ganz
1.Hälfte	0,918	0,943	0,750	0,875	0,943	0,821	1.Hälfte
2.Hälfte	0,777	0,600	0,847	0,840	0,771	0,780	2.Hälfte
1.Drittel	0,929	0,943	0,714	0,742	0,943	0,821	1.Drittel
2.Drittel	0,971	0,943	0,955	0,840	0,771	0,780	2.Drittel
3.Drittel	0,963	1,000	0,964	0,860	0,986	0,721	3.Drittel
1.Viertel	0,885	1,000	0,714	0,539	0,943	0,143	1.Viertel
2.Viertel	0,918	1,000	0,929	0,631	0,771	0,487	2.Viertel
3.Viertel	0,953	0,771	0,991	0,771	0,647	0,855	3.Viertel
4.Viertel	0,888	1,000	0,739	0,825	0,986	0,700	4.Viertel



Bivariate Korrelation - Spearman's rho: ** Korrelation ist auf 0,01 Niveau signifikant (2-seitig).
* Korrelation ist auf 0,05 Niveau signifikant (2-seitig).

Korrelation gesamte Stichprobe
Korrelation Männer
Korrelation Frauen

Abbildung 16: Bivariate Korrelation der Seiten - Spearmans Rho.

4.5 Regressionsanalyse

Im Zuge der Kurvenanpassung schieden das zusammengesetzte Aufbaumodell, das Potenzmodell, das Holt-Modell, das Aufbaumodell, das exponentielle Modell und das logistische Modell aus, da für diese Modelle Log-Transformationen der Daten erforderlich sind, die jedoch bei den teils vorliegenden Leermessungen oder Messungen unterhalb des Auflösungsvermögens des μ -CTs und somit nicht-positiven Werten nicht angewendet werden können. Für das kubische Modell wurde bei allen Parametern das Toleranzlimit für Kollinearität erreicht, weshalb es ausgeschlossen werden musste. Akzeptable Modelle stellten somit lineare, quadratische und inverse Regression dar, wobei beim quadratischen Modell im hohen Alter eine positive Steigung vorlag, die in der Realität nicht anzunehmen ist.

In der linearen Regressionsanalyse wurden somit Seite, Geschlecht, Alter, Alter^2 und Alter^3 sowie basierend auf den Hinweisen aus der Kurvenanpassung $1/\text{Alter}$, $1/\text{Alter}^2$, $1/\text{Alter}^3$ als mögliche Einflussfaktoren ausgewählt. Es zeigte sich, dass Seite und Geschlecht zu wenig zum Modell beitrugen. Daher wurden sie ausgeschlossen. Trotz teils hoher Werte für das Bestimmtheitsmaß R^2 mussten auch Alter, Alter^2 , Alter^3 , $1/\text{Alter}$, $1/\text{Alter}^2$ aus allen Modellen, außer dem für „Schräg Kortikalis“ genommen werden, da die Toleranz weit unter 0,1, der Variance Inflation Factor somit deutlich über 10 und die Konditionsindizes über 15 lagen und somit von ausgeprägter Kollinearität ausgegangen werden musste. Die besten Regressionsgleichungen ohne Kollinearitätsgefahr sind den Tabelle 4 und Tabelle 5 zu entnehmen. Das korrigierte Bestimmtheitsmaß ($\text{korr. } R^2$) beinhaltet eine Anpassung für die Komplexität der jeweiligen Modelle, da es mit zunehmender Anzahl von Parametern in einem Modell automatisch zu einer Erhöhung von R^2 kommt. Für die geraden Kortikalisareale des Gesamtkollektivs und der männlichen Proben, die schrägen zweiten Viertel der Männer sowie die gesamte weibliche Subpopulation wurden keine Variablen in die Regressionsgleichung aufgenommen. Das mit Abstand niedrigste Bestimmtheitsmaß wird für die schrägen dritten Viertel der Gesamtstichprobe erreicht, gefolgt von den schrägen zweiten Dritteln der männlichen Proben.

Ergebnisse

Tabelle 4: Mit Hilfe von SPSS generierte Regressionsmodelle und zugehöriges korrigiertes Bestimmtheitsmaß (R^2). Für „Alter“ wird das Alter des Patienten in Jahren in Form einer Dezimalzahl eingesetzt. „Geschlecht“ wird mit „0“ für Männer und mit „1“ für Frauen substituiert.

Subzylinder	Regressionsgleichung	Korr. R^2
<i>Gerade Kortikalis</i>	keine Variablen aufgenommen	
<i>Gerade Ganz</i>	$y = -0,013 + 11813,616 * 1/\text{Alter}^3$	0,761
<i>Gerade 1.Hälfte</i>	$y = -0,016 + 17161,791 * 1/\text{Alter}^3$	0,713
<i>Gerade 2.Hälfte</i>	$y = -0,010 + 6248,778 * 1/\text{Alter}^3$	0,802
<i>Gerade 1.Drittel</i>	$y = -0,008 + 15880,517 * 1/\text{Alter}^3$	0,631
<i>Gerade 2.Drittel</i>	$y = -0,21 + 14814,395 * 1/\text{Alter}^3$	0,844
<i>Gerade 3.Drittel</i>	$y = -0,009 + 4600,909 * 1/\text{Alter}^3$	0,743
<i>Gerade 1.Viertel</i>	$y = -0,003 + 15695,650 * 1/\text{Alter}^3$	0,566
<i>Gerade 2.Viertel</i>	$y = -0,029 + 18356,797 * 1/\text{Alter}^3$	0,816
<i>Gerade 3.Viertel</i>	$y = -0,011 + 7873,696 * 1/\text{Alter}^3$	0,798
<i>Gerade 4.Viertel</i>	$y = -0,009 + 4687,942 * 1/\text{Alter}^3$	0,727
<i>Schräg Kortikalis</i>	$y = 0,060 + 15,438 * 1/\text{Alter} - 0,080 * \text{Geschlecht}$	0,497
<i>Schräg Ganz</i>	$y = -0,001 + 2145,317 * 1/\text{Alter}^3$	0,691
<i>Schräg 1.Hälfte</i>	$y = 0,001 + 2456,343 * 1/\text{Alter}^3$	0,588
<i>Schräg 2.Hälfte</i>	$y = -0,003 + 1817,979 * 1/\text{Alter}^3$	0,616
<i>Schräg 1.Drittel</i>	$y = 0,003 + 2916,494 * 1/\text{Alter}^3$	0,568
<i>Schräg 2.Drittel</i>	$y = -0,001 + 1118,106 * 1/\text{Alter}^3$	0,454
<i>Schräg 3.Drittel</i>	$y = -0,004 + 2389,499 * 1/\text{Alter}^3$	0,589
<i>Schräg 1.Viertel</i>	$y = 0,002 + 3759,313 * 1/\text{Alter}^3$	0,575
<i>Schräg 2.Viertel</i>	$y = 0,001 + 1226,294 * 1/\text{Alter}^3$	0,241
<i>Schräg 3.Viertel</i>	$y = -0,001 + 757,946 * 1/\text{Alter}^3$	0,676
<i>Schräg 4.Viertel</i>	$y = -0,005 + 2859,270 * 1/\text{Alter}^3$	0,584

Tabelle 5: Optimale Regressionsmodelle für die Gruppe der männlichen Proben (n=14)

Subzylinder	Regressionsgleichung	Korr. R^2
<i>Gerade Kortikalis</i>	keine Variablen aufgenommen	
<i>Gerade Ganz</i>	$y = -0,178 + 22776,430 * 1/\text{Alter}^3 + 4,105\text{E-}7 \text{ Alter}^3$	0,984
<i>Gerade 1.Hälfte</i>	$y = -0,269 + 34111,405 * 1/\text{Alter}^3 + 6,301\text{E-}7 \text{ Alter}^3$	0,946
<i>Gerade 2.Hälfte</i>	$y = -0,086 + 11259,086 * 1/\text{Alter}^3 + 1,921\text{E-}7 \text{ Alter}^3$	0,930
<i>Gerade 1.Drittel</i>	$y = -0,291 + 34634,761 * 1/\text{Alter}^3 + 7,148\text{E-}7 \text{ Alter}^3$	0,919
<i>Gerade 2.Drittel</i>	$y = -0,157 + 23945,306 * 1/\text{Alter}^3 + 3,380\text{E-}7 \text{ Alter}^3$	0,977
<i>Gerade 3.Drittel</i>	$y = -0,082 + 9511,936 * 1/\text{Alter}^3 + 1,744\text{E-}7 \text{ Alter}^3$	0,934
<i>Gerade 1.Viertel</i>	$y = -0,316 + 36463,342 * 1/\text{Alter}^3 + 7,927\text{E-}7 \text{ Alter}^3$	0,898
<i>Gerade 2.Viertel</i>	$y = -0,219 + 31322,706 * 1/\text{Alter}^3 + 4,611\text{E-}7 \text{ Alter}^3$	0,955
<i>Gerade 3.Viertel</i>	$y = -0,087 + 12773,179 * 1/\text{Alter}^3 + 2,013\text{E-}7 \text{ Alter}^3$	0,888
<i>Gerade 4.Viertel</i>	$y = -0,085 + 9820,488 * 1/\text{Alter}^3 + 1,835\text{E-}7 \text{ Alter}^3$	0,926
<i>Schräg Kortikalis</i>	$y = 0,067 + 26665,460 * 1/\text{Alter}^3 + 4,185\text{E-}7 \text{ Alter}^3$	0,830
<i>Schräg Ganz</i>	$y = -0,028 + 3943,153 * 1/\text{Alter}^3 + 7,034\text{E-}8 \text{ Alter}^3$	0,811
<i>Schräg 1.Hälfte</i>	$y = 0,003 + 2293,268 * 1/\text{Alter}^3$	0,562
<i>Schräg 2.Hälfte</i>	$y = -0,036 + 4010,392 * 1/\text{Alter}^3 + 7,934\text{E-}8 \text{ Alter}^3$	0,810
<i>Schräg 1.Drittel</i>	$y = 0,005 + 2769,279 * 1/\text{Alter}^3$	0,586

<i>Schräg 2.Drittel</i>	$y = 7,486E-5 + 1023,098 * 1/Alter^3$	0,330
<i>Schräg 3.Drittel</i>	$y = -0,048 + 5318,879 * 1/Alter^3 + 1,058E-7 Alter^3$	0,776
<i>Schräg 1.Viertel</i>	$y = 0,006 + 3399,388 * 1/Alter^3$	0,518
<i>Schräg 2.Viertel</i>	keine Variablen aufgenommen	
<i>Schräg 3.Viertel</i>	$y = -0,014 + 1626,057 * 1/Alter^3 + 3184E-8 Alter^3$	0,864
<i>Schräg 4.Viertel</i>	$y = -0,057 + 6351,776 * 1/Alter^3 + 1,257E-7 Alter^3$	0,776

Tabelle 6: Regressionsmodelle für die Gruppe der weiblichen Proben (n=13)

Subzylinder	Regressionsgleichung	Korr. R ²
<i>Gerade Kortikalis, Gerade Ganz, Gerade 1./2.Hälfte, Gerade 1.-3.Drittel, Gerade 1.-4.Viertel, Schräg Kortikalis, Schräg Ganz, Schräg 1./2.Hälfte, Schräg 1.-3.Drittel, Schräg 1.-4.Viertel</i>	keine Variablen aufgenommen	

4.6 Altersverlauf

In der Regressionsanalyse zeigte sich bereits, welchen Einfluss das Alter auf die Entwicklung der lokalen Knochendichte in den bewussten Bereichen hat. Zur Visualisierung wurden Streudiagramme produziert und eine, zur jeweiligen Regressionsgleichung passende, Fit-Line sowie das 95%-Konfidenzintervall und das 95%-Vorhersageband eingezeichnet (s. Abbildung 17, Abbildung 18 und Abbildung 19).

Obwohl für die gerade Kortikalis durch den strengen Selektionsalgorithmus des Statistikprogrammes keine Variablen ausgewählt wurden, wurde auch hier eine Regressionslinie eingezeichnet, um die generelle Entwicklung der Werte leichter abschätzen zu können, was allerdings unter der Prämisse der Kollinearitätsgefahr gewertet werden muss.

Ergebnisse

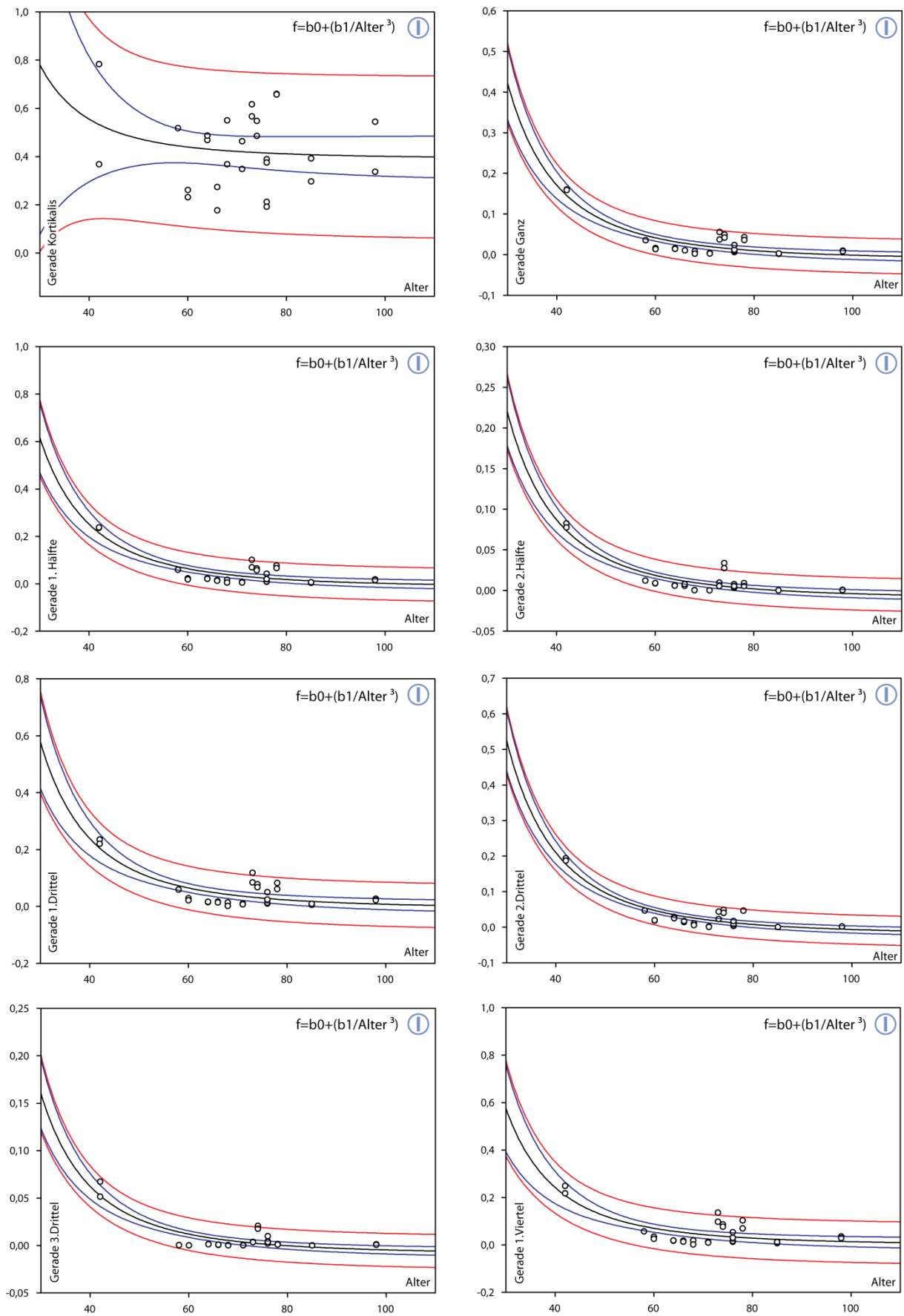
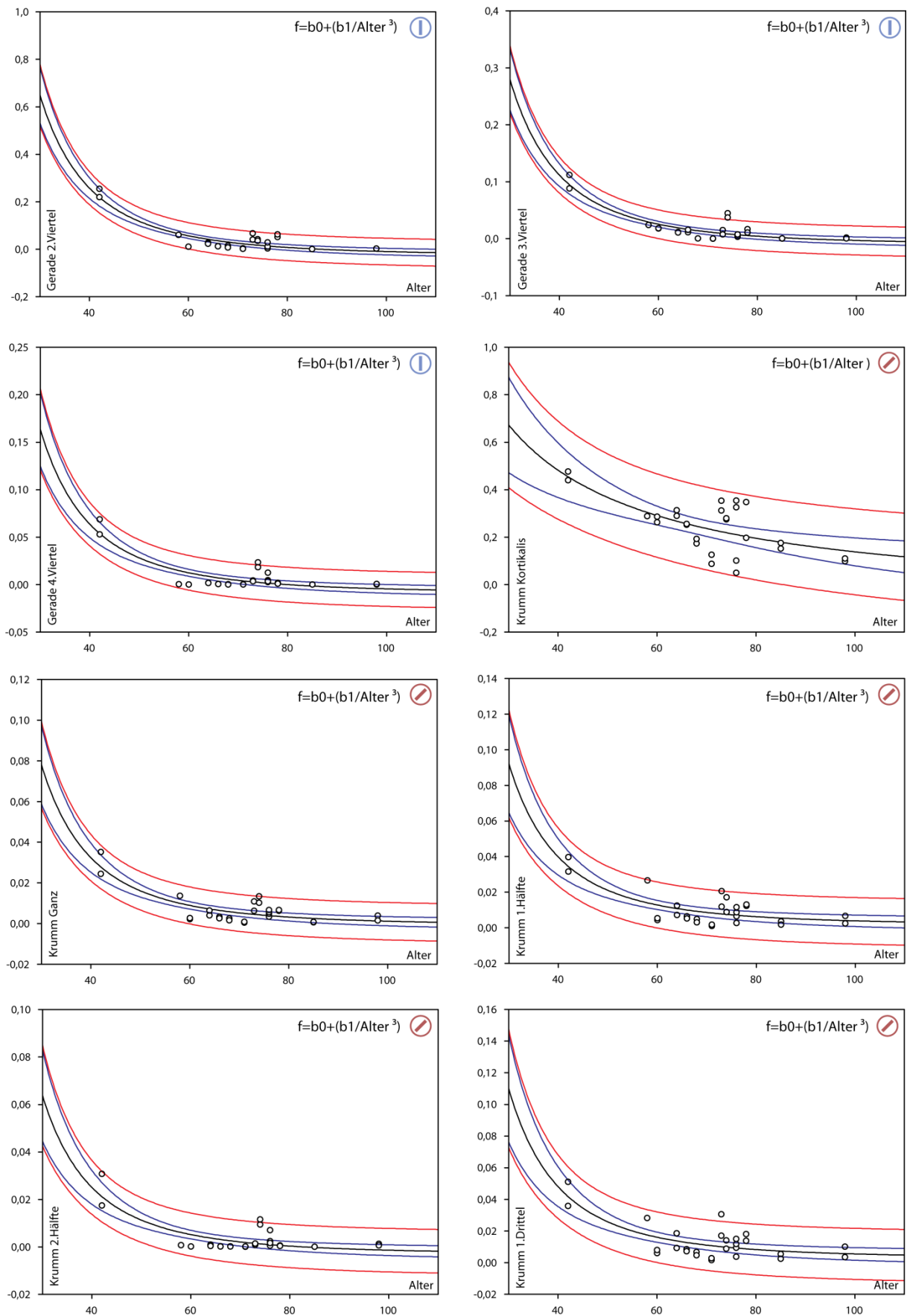


Abbildung 17: Streudiagramme Knochenvolumen/Gesamtvolumen (y-Achse) vs. Alter (x-Achse). Legende: s. Abbildung 19



Ergebnisse

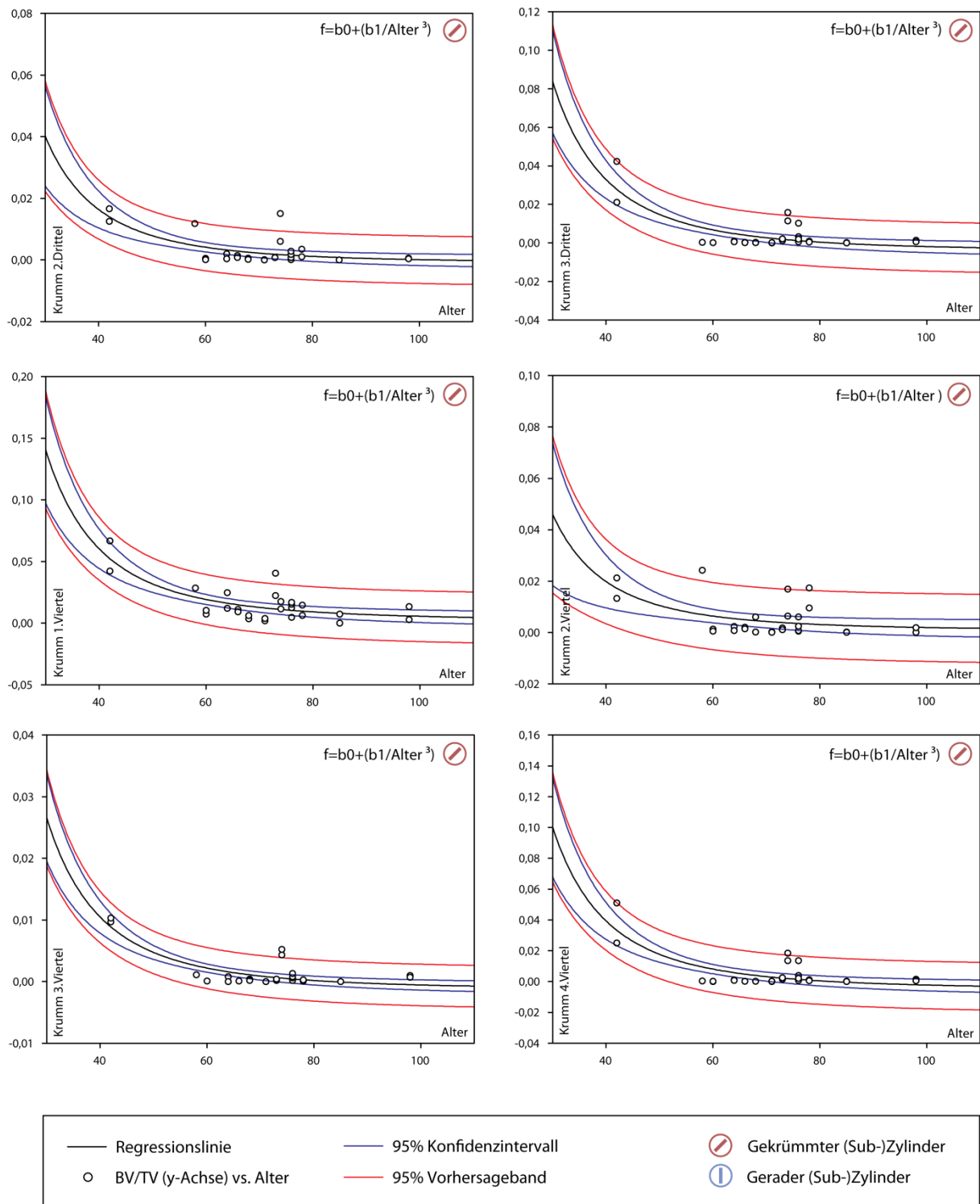


Abbildung 19: Streudiagramme Knochenvolumen/Gesamtvolumen (y-Achse) vs. Alter (x-Achse).

5 Diskussion

Um vergleichende Rückschlüsse auf die Osteosynthesestabilität im proximalen Bereich gerader bzw. schräger Humerusnägel ziehen zu können, wurde die Knochendichte der Implantatlager mittels hochauflösender Computertomographie bestimmt.

5.1 Rolle der Kortikalisscheibe am Eintrittspunkt

Die BV/TV-Werte der geraden Kortikalisabschnitte sind erheblich höher als die der schrägen ($p < 0,01$). Nach Geschlechtertrennung der Stichprobe zeigt sich, dass für die männlichen Proben zwar weiterhin höhere Mittelwerte und Mediane der geraden vs. der schrägen Kortikales vorliegen, jedoch auf Grund der starken Variabilität der geraden BMD-Werte, ein zufälliger Unterschied nicht mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Ursächlich dafür kann eine variabelere, während der Lebenszeit erreichte Peak-Bone-Mass (PBM) der männlichen Individuen sein. Etwa 20-40% der PBM eines Individuums werden durch umweltbedingte Faktoren wie physische Aktivität, Diät und hormonellem Status bestimmt (Bachrach, 2001). Da Männer beruflich einem breiteren körperlichen Beanspruchungsspektrum ausgesetzt sind und auch Kraftsportarten, wenn überhaupt, prädominant von Männern betrieben werden, kann hierin eine Erklärung für die variableren kortikalen Knochendichtewerte liegen.

Bei den weiblichen Individuen ist die BV/TV-Ratio der geraden Kortikalisabschnitte, bei ebenfalls höherer Streuung, signifikant höher als die der schrägen. Dies könnte auf einen, im lateralen Bereich verstärkt vorliegenden, osteoporotisch bedingten Verlust kortikaler Knochensubstanz bei Frauen hinweisen, den Barvencik et al. im Bereich des Tuberculum majus zumindest für den spongiösen Bereich bereits beschrieben haben (Barvencik et al., 2010).

Kritisch anzumerken ist, dass allen intramedullären Verriegelungsnägeln des Humerus gemeinsam ist, dass sie lege artis unmittelbar subkortikal eingebracht werden und somit die Kortikalis im Regelfall keine lastaufnehmende Struktur darstellt. Durch dieses Vorgehen sollen potentielle Irritationen und Läsionen der Rotatorenmanschette bzw. das Entstehen einer Impingementproblematik verhindert werden. Im Falle einer akzidentell inkorrekten oder

technisch nicht anders zu bewerkstelligen, zu kranialen Lage des Implantates kann jedoch die Kortikalis als Implantatlager in Erscheinung treten und somit für die biomechanische Stabilität relevant werden. Hier ist, zumindest von biomechanischer Seite her, eine gute kraniale Verankerung anzunehmen.

Darüberhinaus ist die Entwicklung modifizierter Implantate mit intentioneller kortikaler Verankerung in Zukunft nicht auszuschließen. Diese könnten beispielsweise im kranialen Implantatanteil einen chondrokonduktiven Trägermantel aufweisen, der eine Besiedlung mit ortsständigem Knorpel ermöglicht und somit eine Kompromittierung der Rotatorenmanschette verhindert.

5.2 Vergleich der spongiösen Subzylinder

5.2.1 *Vergleich der positionell korrespondierenden Subzylinder*

Anhand der Boxplots (Abbildung 13) sowie insbesondere des Liniendiagramms (Abbildung 9) wird die deutlich höhere vBMD der geraden im Vergleich mit den schrägen (Sub-) Zylindern deutlich. Lediglich in den distalsten, für die Verankerung biomechanisch weniger relevanten, Bereichen scheint es zu einer Annäherung der Knochendichtewerte zu kommen. Die Mittelwerte der obliquen Zylinder erreichen lediglich 11,3% bis maximal 56,6% der BV/TV-Quotienten ihrer geraden Pendants.

Auch wenn sich die Lage und Konfiguration der untersuchten Regionen von denen der vorliegenden Arbeit teils deutlich unterscheiden, fanden auch Lill et al. bei Männern wie Frauen in der proximal gelegenen Region (B1) höhere Festigkeiten und Knochendichtewerte im zentralen Messgebiet im Vergleich zum lateralen (vgl. Abbildung 20). In der nächst tiefer gelegenen Schicht zeigten sich tendenziell höhere Werte der lateralen Region im Vergleich zur Zentralen, wobei hier keine Signifikanzen angegeben wurden und vermutlich nur bei der Gruppe der männlichen Probanden für die QCT-Messung signifikante Unterschiede bestehen dürften. Des Weiteren entfernt sich der laterale Messzylinder der vorliegenden Arbeit hier bereits substantiell von Lills lateralem Messzylinder.

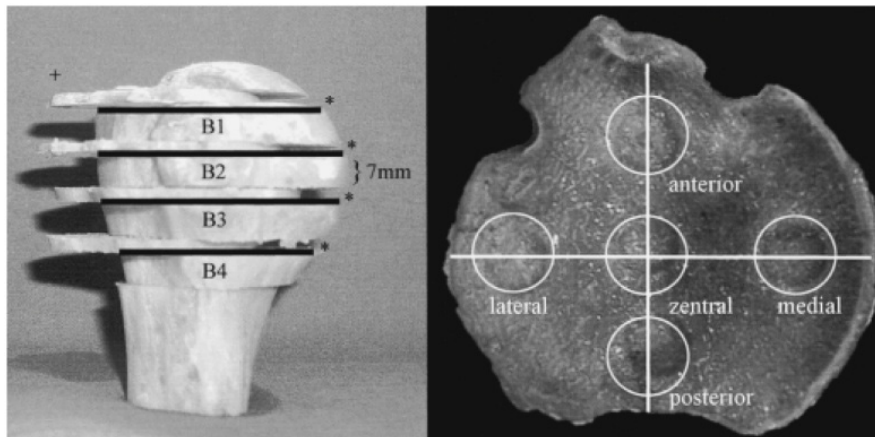


Abbildung 20: Schnittebenen und Regionen aus Lill et al. 2002

Barvencik et al. sahen in ihren histomorphometrischen Untersuchungen und BMD-Bestimmungen mittels DEXA und QCT intermediäre Dichtewerte in den zentralen Regionen des Humeruskopfes, während die lateralen ROIs eine radioluciente Zone darstellten. Hierbei stellte die, dem Tuberculum majus unmittelbar benachbarte Region, den Knochendichtenadir dar. In diesem Bereich unterschied sich die Ausrichtung der Trabekel von der radialen Ausrichtung des restlichen Humeruskopfes dahingehend, dass sie parallel zur lateralen Kortikalis des Tuberculum majus verliefen und zunehmende Unterbrechungen, insbesondere bei den weiblichen Proben, aufwiesen (Barvencik et al., 2010). Bereits 1963 fanden Hall und Rosser in makroskopischen Untersuchungen 20 anatomischer Präparate des proximalen Humerus einen ausgedehnten Verlust an Knochenmasse im Bereich des Tuberkulum majus sowie unterhalb der Epiphysenfugennarbe (Hall und Rosser, 1963). Diese Ergebnisse deuten, wie auch die durchwegs niedrigeren Werte der schrägen Zylinder der vorliegenden Arbeit auf einen Locus minoris resistentiae hin, der die häufige Absprengung des Tuberculum majus erklären könnte. Liew et al. führten lineare Load-to-Failure Testungen an Humerusköpfen durch und kamen zu der Empfehlung, Schrauben einerseits möglichst nah subchondral zu positionieren, was sich mit unseren Ergebnissen gut vereinbaren lässt.

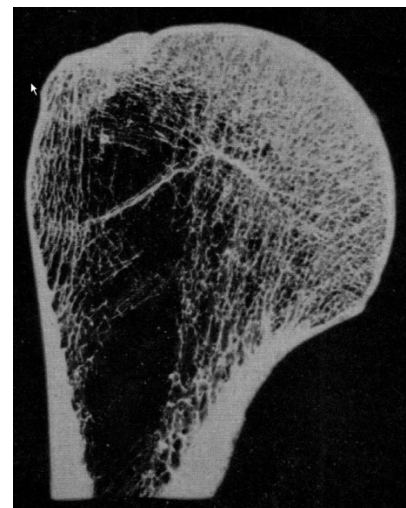


Abbildung 21: Zone ausgedehnter makroskopischer Rarefizierung des spongiösen Knochens im Bereich des Tuberculum majus sowie unterhalb der Epiphysenfugennarbe (Hall und Rosser, 1963)

Andererseits fanden sie signifikant niedrigere Ausreißkräfte in der superioren Kopfregion. Hier muss angemerkt werden, dass hier gleichzeitig die Verankerungslänge deutlich niedriger war, was die niedrigere Belastbarkeit gut erklärt (Liew et al., 2000).

5.2.2 Vergleich der benachbarten Subzylinder

In der intraregionalen Analyse der Zylinder zeigt sich für alle Gruppen eine rapide Abnahme der Knochendichte in kraniokaudaler Richtung mit signifikant höheren Werten der proximalen gegenüber den kaudalen Anteilen. Durch die Verkleinerung der Analyseareale ist es möglich, die Bereiche höchster, spongiöser Knochendichte unmittelbar subkortikal zu verorten. Aus diesem Grunde erscheint eine unmittelbar subkortikale Positionierung des proximalen Implantatpols empfehlenswert, da hier die höchste Stabilität des Implantatlagers erreicht werden kann. Die, bereits initial deutlich weniger dichten schrägen Zylinder, weisen zudem eine raschere Abnahme der vBMD im Vergleich mit den geraden Zylindern auf.

Der Anstieg der Knochendichte vom 3. zum 4. Viertel ist bei 18 von 27 Proben aus der Gruppe der schrägen Zylinder, jedoch nur aus 6 von 27 Proben aus der Gruppe der geraden Zylinder zu verzeichnen, weshalb hier nicht von einem Zufall im Sinne einzelner Enostosen ausgegangen werden kann. Somit kommt es hier zu einer räumlichen Überschneidung der Messregionen mit den schon 1870 von Wolff beschriebenen und von Heiß eingehender untersuchten Epiphysenfugennarben des proximalen Humeruskopfes (Heiß, 1922). Diese bilden sich aus Verschmelzung der Knochenkerne von Humeruskopf, Tuberculum majus und minus (Birkner, 2009) und können unabhängig von Alter und Geschlecht in verschiedener Form und Intensität persistieren. Bei einer annähernd kuppelartigen Gestalt kann diese Zone höherer Dichte im Bereich des geraden VOIs in den dritten, im Bereich des schrägen VOIs in den vierten Zylinder fallen.

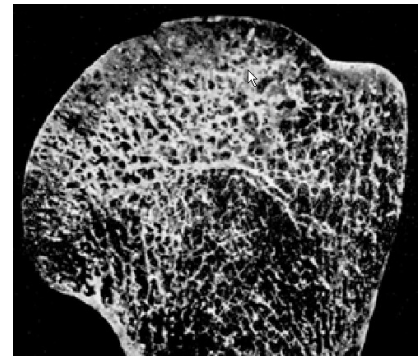


Abbildung 22: Epiphysenfugennarbe eines 31-jährigen Mannes; aus Heiß, 1922

Lill et al. fanden in Messungen mittels QCT und Indentationstestungen unabhängig vom Geschlecht eine deutliche Abnahme sowohl der gemessenen Knochenmineraldichte als auch der mechanischen Festigkeit im Verlauf der proximalsten zur distalsten der vier Messebenen

für alle gemessenen Zylinder (Lill et al., 2002). Obwohl die Messebenen distaler situiert sind als die VOIs der vorliegenden Arbeit, stehen die Ergebnisse gut im Einklang mit den kraniokaudal abnehmenden vBMD-Werten der vorliegenden Untersuchung.

Barvencik et al berichteten in einer aktuellen Arbeit über höhere BV/TV-Werte in den medialen und superioren Regionen im Vergleich zu den lateralen und kaudalen Bereichen. (Barvencik10). Tingart et al. fanden 2003 mittels DEXA und pQCT Messungen an Leichenhumeri 42% höhere vBMD-Werte der proximalen Humerushälfte im Vergleich zur distalen ($p<0.01$). Im ersten Viertel war die trabekuläre vBMD 31% höher als im zweiten ($p<0,01$), im zweiten 24% höher als im dritten ($p<0,01$) und im dritten 13% höher als im vierten ($p<0,01$) (Tingart et al., 2003b). Bei Vergleich mit den korrespondierenden geraden bzw. schrägen VOIs der vorliegenden Arbeit (Abnahme um 30,5%, 54,3%, 55,6% bzw. 66,7%, 72,5%, -264,3%) fällt zum einen der deutlich rapidere Abfall der Knochendichte und die Zunahme der Knochendichte der letzten Abschnitte der schrägen Zylinder zum anderen auf. Die stärkere Abnahme der Knochendichte könnte in der Zusammensetzung von Tingarts Stichprobe begründet sein, da sich hier 12 Männer gegenüber nur 5 Frauen fanden, jedoch keine geschlechtergetrennte Analyse stattfand. Darüberhinaus maßen Tingart et al. den ganzen Durchmesser des HK umfassende Zylinder, wodurch sich, auch im Bereich der distaleren Scheiben subchondrale und subkortikale Areale befanden, die eine höhere BMD aufweisen.

Saitoh et al. konnten mittels Dual-Photonen-Absorptiometrie (DPA) nachweisen, dass die Knochendichte im distalen Bereich des Humeruskopfes um etwa 15% niedriger liegt, als im proximalen Anteil (Saitoh, 1994). Einschränkend muss angemerkt werden, dass es sich hierbei um ein projektionsradiogrammetrisches Verfahren handelt, das die lokal erhöhte Knochendichte im Bereich des Tuberculum minus nicht berücksichtigt und so distal sicherlich falsch hohe BMD-Werte produziert.

5.3 Seitenvergleich

Der Vergleich der kontralateralen Seiten ist aus verschiedenen Gründen nicht trivial. Zum einen ist auf Grund unterschiedlicher mechanischer Beanspruchungen durch Beruf, Alltag

oder krankheitsbedingter Beeinträchtigungen eine Seitendifferenz denkbar. Im Falle signifikanter Unterschiede wäre die Entwicklung seitenspezifischer Implantate erforderlich. Zum anderen spielt bei nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Seiten, deren Korrelation eine Rolle, da im Falle einer Fraktur bei hohen Korrelationen der Seiten, durch Messung der gesunden Seite Rückschlüsse auf die nicht messbare verletzte Seite geschlossen und so wichtige Konsequenzen für die weitere Therapie gezogen werden können.

In den, in der vorliegenden Arbeit gemessenen Proben zeigen sich gute bis hochgradige Korrelationen zwischen den Seiten (s. Tabelle 3, Abbildung 16). Insbesondere die geraden (Sub-)zylinder korrelieren höher und häufiger signifikant. Anhand von Tabelle 3 ist zu erkennen, dass weibliches Geschlecht und Schrägheit der Zylinder für niedrigere Korrelationen zu prädisponieren scheinen.

Leider ist hier eine weitergehende Analyse der mangelnden Korrelation in diesem Bereich nicht möglich, da spezifische Umfelddaten für die Proben, wie Handdominanz, berufliche oder sportliche Beanspruchung, nicht verfügbar sind.

Prinzipiell muss festgehalten werden, dass Veränderungen der BMD und der BMC z.B. durch gezieltes Training oder Immobilisation lokale Geschehen darstellen, die keinen bzw. nur geringe systemische Effekte haben (Frost, 1988; Lanyon, 1990). Tanaka et al. fanden 1997 bei 10 gesunden Rechtshändern signifikant höhere BMD und BMC Werte mittels DEXA im Bereich der dominanten rechten proximalen Humerusmetaphyse. Außerdem fanden sie im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant verringerte BMD und BMC Werte bei der betroffenen proximalen Humerusmetaphyse bei Hemiplegikern (Tanaka et al., 1997). Diederichs et al. fanden, unabhängig vom Geschlecht, mittels pQCT hohe Korrelation zwischen den kontralateralen BMD-Werten der gemessenen proximalen Humeri (Diederichs et al., 2006). Interessanterweise zeigte sich in der Gruppe der über 70 Jährigen eine höhere Seitenkorrelation. Dies kann, neben dem Effekt der numerisch kleineren Gruppe der jüngeren Patienten, durch eine geringere relative manuelle Belastung der dominanten Hand im Alltag zu begründen sein. Kitson et al. maßen bei DEXA-Untersuchung zweier männlicher und vierer weiblicher Patienten signifikant höhere BMD Werte im Bereich der rechten kompletten Humeri bzw. isoliert der Metaphysen im Vergleich zu den korrespondierenden linken Seiten (Kitson et al., 2007). Allerdings muss hier die geringe Gruppengröße und die fehlende

Angabe der Handdominanz berücksichtigt werden. Auch Petterson beschrieb eine höhere BMD im Bereich der dominanten oberen Extremität (Pettersson et al., 2000). Sievänen et al. fanden signifikant höhere Knochendichte- und –mineralwerte im Bereich des Humerusschaftes und der Hand der dominanten oberen Extremität bei 10 männlichen Probanden von 33,2 Jahren, nicht jedoch im Bereich der proximalen Humerusmetaphysen (Sievänen et al., 1993). Lill et al. berichteten über fehlende Seitendifferenzen bei 24 paarigen Humeri (Lill et al., 2002). In der bereits erwähnten mikroskopischen, histomorphometrischen Untersuchung von 60 Leichenhumeri fanden Barvencik et al. keine signifikanten Unterschiede zwischen rechten und linken Humerusköpfen (Barvencik et al., 2010).

5.4 Altersverlauf

In der Regressionsanalyse wird der herausragende Einfluss des Alters auf die Entwicklung der vBMD-Werte der betrachteten VOIs für die Gesamtstichprobe deutlich. Die generierten Regressionsgleichungen (s. Tabelle 4) erklären ein hohes Maß der Variabilität der Knochendichtewerte in Abhängigkeit vom Alter, ohne dass die Gefahr der Kollinearität aufträte. Eine Ausnahme bilden die kortikalen Eintrittsareale auf Grund ihrer großen Streuung. Für die geraden Kortikalisanteile ist keine sinnvolle Regressionsgleichung möglich. Lediglich für die schrägen Kortikalisanteile wird das Geschlecht als Parameter in das Regressionsmodell aufgenommen. Hier scheint männliches Geschlecht eine entscheidende Rolle zu spielen, da in der Untergruppe der männlichen Spender ein sehr gutes Bestimmtheitsmaß basierend auf dem Alter erreicht werden kann.

Interessanterweise wird bei getrennter Betrachtung der Geschlechter deutlich, dass die Altersabhängigkeit, zumindest anhand der vorliegenden Daten, wider Erwarten, ein rein männliches Phänomen ist. Hier ist eine sehr gute inverse Korrelation der BV/TV-Werte mit dem Alter möglich (s. Regressionsgleichungen (Tabelle 5) und Scatterplots (Appendix 7 u. 8)). Dagegen wird das Alter bei den Frauen für die Prädiktion der BV/TV-Werte nicht selektiert (Tabelle 6) und zeigt in den generierten Streudiagrammen so gut wie keine Steigung der Regressionslinie. Dies kann möglicherweise mit dem Einfluss der 98-Jährigen weiblichen Probe zusammenhängen, die durch vergleichsweise gute Knochendichtewerte, einen real existierenden Alterseffekt abschwächt.

In den radiologischen Studien von Berndt und Hall wurde deskriptiv eine negative Korrelation von Alter und Knochenmasse im Bereich des proximalen Humerus angegeben (Berndt, 1947, Hall und Rosser, 1963). Lill fand für weibliche Leichenhumeri einen signifikanten Abfall der Knochenmineraldichtewerte ab dem 70. Lebensjahr, nicht jedoch für die männlichen Präparate (Lill et al., 2002). Saitoh et al. beschrieben in 4 Altersgruppen zwischen 60 und 99 Jahren keine altersabhängige Abnahme der Knochenmineraldichte an 108 fixierten Präparaten (Saitoh et al., 1994). Barvencik beschreibt eine signifikante geschlechts- und altersabhängige BV/TV-Abnahme. Demzufolge hatten Frauen über 60 Jahren einen signifikanten Verlust an Knochenmasse im Bereich aller lateraler VOIs im Vergleich zu weiblichen Individuen <40 Jahre. Diese altersabhängig betonte Abnahme an BV/TV-Werten wurde bei den Männern nicht beobachtet (Barvencik et al., 2010). Lill et al. resümieren, dass die BMD mit zunehmendem Alter abnimmt und die relative BMD-Verteilung und mechanische Festigkeit für alle Altersgruppen ein vergleichbares Verteilungsmuster zeigt (Lill et al., 2002). Doetsch et al. wiesen eine signifikante, postmenopausale Reduktion der Knochendichte bei weiblichen Individuen nach (Doetsch et al., 2002). Tingart et al. beschrieben eine signifikant höhere BMD im Bereich des Humeruskopfes sowie des Tuberculum majus und minus bei Individuen unter 70 Jahren ($p < 0,05$) (Tingart et al., 2003a).

5.5 Diskussion der Methodik

5.5.1 Stichprobe

In der Literatur werden verschiedene Altersgipfel für die Inzidenz proximaler Humerusfrakturen angegeben. Während von Horak bzw. Kristiansen für beide Geschlechter simultane Altersgipfel (Horak um 70 Jahre bzw. Kristiansen um 80 Jahre (Horak und Nilsson, 1975; Kristiansen et al., 1987) unterschiedlich hoher numerischer Ausprägung angegeben werden, zeigt sich bei Court-Brown der Häufigkeitsgipfel proximaler Humerusfrakturen bei Frauen in der 6. Dekade, bei den Männern eine Dekade später. Eine der Hauptlimitationen der vorliegenden Daten ist daher die Altersverteilung der, nach Geschlechtern getrennten Gruppen. Während das mittlere Alter der männlichen Humeri bei $\bar{x}=62,77 \pm 10,748$ Jahren (42-74 Jahre) liegt, sind die weiblichen Exemplare mit $\bar{x}=78,86 \pm 9,615$ Jahren (68-98 Jahre) deutlich älter (s. Appendix 1). Auch der Bereich, in dem ein direktes Matching der Proben

nach Alter und Geschlecht möglich ist, liegt nur bei 6 Jahren (zwischen 68 und 74 Jahren). Dies muss beim Vergleich der Geschlechter unbedingt ins Kalkül mit einbezogen werden. Um hier eine bessere Aussage zu ermöglichen wäre eine Anpassung der Gruppen im Sinne eines Matchings hilfreich, auch wenn dies in der Realität auf Grund der Knappheit von Leichenhumeri nur schwer umzusetzen ist. Des Weiteren muss als Limitation die relativ geringe Gruppengröße erwähnt werden. Insbesondere für den Geschlechtervergleich stehen mit Gruppen von $n=14$ (Männer) bzw. $n=13$ (Frauen) nur Stichproben zur Verfügung, in denen sich Ausreißer bereits deutlich bemerkbar machen können.

5.5.2 Segmentation der Volumes of Interest

Zur statistischen Aufarbeitung der Analyseareale ist eine arbiträre Unterteilung der untersuchten Volumes of Interest erforderlich. Hier zeigte sich, dass teilweise erst mit fortschreitender Verkleinerung der Analyseareale Unterschiede identifiziert werden können. Gleichzeitig nehmen jedoch der Analyseaufwand zu und die Übersichtlichkeit ab. Außerdem werden der Segmentation der VOIs, trotz 1536×1536 Pixelmatrix, durch die Auflösung der Daten Grenzen gesetzt.

5.5.3 Fehlende Umfeldparameter

Ein weiteres Problem der Studie ist das Fehlen von Umfelddaten zu den Proben wie beispielsweise Handdominanz oder berufliche und sportliche Beanspruchung. Mosekilde et al. wiesen im Jahr 2000 einen Einfluss der mechanischen Belastung auf die Knochenmasse und -größe im Verlauf des Lebens nach (Mosekilde et al., 2000). Allerdings konnten Haapasalo et al. mittels pQCT zeigen, dass erhöhte Knochenmasse einer vermehrt belasteten Extremität mit der Knochengröße, nicht jedoch mit einer Veränderung der volumetrischen Knochendichte in Zusammenhang steht (Haapasalo et al., 2000). Da es sich bei dem in dieser Studie verwendeten μ CT um eine prinzipiell dem pQCT vergleichbare Methode handelt, sollte auch hier die durch Händigkeit denkbar vermehrte Belastung keinen relevanten Einfluss auf die gemessenen Werte haben. Obwohl nicht davon auszugehen ist, dass nach einer Trennung nach Händigkeit signifikante Unterschiede zwischen den Seiten auftraten, ist eine Änderung der Korrelationshöhe nicht sicher auszuschließen. Die Frage nach der klinischen Relevanz, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beantwortet werden.

5.5.4 Einordnung der Ergebnisse

Obwohl, wie bereits beschrieben, ein direkter, positiver Zusammenhang zwischen Dichte eines, ein Implantat beherbergenden Knochens und den mechanischen Eigenschaften des Konstruktes besteht, wäre es vorschnell, andere Einflussfaktoren außer Acht zu lassen. Hierzu zählen der Allgemeinzustand des Patienten, Comorbiditäten, Medikation, Aktivitätslevel, postoperatives Rehabilitationsregime, Compliance, Frakturform, Güte der Reposition, Ausmaß des Weichteilschadens sowie Art, Dauer und Intensität der, auf das Konstrukt wirkenden, mechanischen Belastung. Somit ist es nicht ratsam, zu versuchen, einen direkten Zusammenhang zwischen den vorliegenden Ergebnissen und dem klinischen Bereich herzustellen. Vielmehr sollten die präsentierten Daten als Grundlagenarbeit eingeordnet werden.

5.6 Schlussfolgerung

Als prominentestes Ergebnis der vorliegenden Untersuchung müssen die, für beide Geschlechter bestehenden, hochsignifikant höheren BV/TV-Werte der geraden Insertions-VOIs gegenüber den schrägen angesehen werden. Die Mittelwerte der obliquen Subzylinder erreichen lediglich 11,3% bis maximal 56,6% der BV/TV-Quotienten ihrer geraden Pendants. Auch beim Vergleich der positionell korrespondierenden Subzylinder zeigen sich hochsignifikante Unterschiede mit Ausnahme der biomechanisch weniger wichtigen, distalsten Regionen.

Die BV/TV-Werte der geraden Kortikalisabschnitte sind für die Gesamtstichprobe erheblich höher als die der schrägen ($p < 0,01$). Nach Geschlechtertrennung ergibt sich nur für die weiblichen Proben ein signifikanter Unterschied.

In der intraregionalen Analyse der Zylinder zeigt sich eine rapide Abnahme der Knochendichte in kraniokaudaler Richtung mit signifikant höheren Werten der proximalen gegenüber den kaudalen Hälften. Bei höhergradiger Segmentation der VOIs zeigen sich für die geraden Zylinder stetig abnehmende, jedoch nicht durchgehend signifikant unterschiedliche vBMD-Werte. Die schrägen Zylinder weisen innerhalb des vierten Viertel für beide Geschlechter einen nicht signifikanten Anstieg der Knochendichtewerte auf. Dies ist entweder durch eine Persistenz der Epiphysenfugennarbe oder durch eine Überschneidung mit den dichteren zentralen Regionen zu erklären.

Im Vergleich der Geschlechter zeigen sich für die geraden Zylinder, wiederum mit Ausnahme für die distalen Drittel bzw. Viertel, signifikant höhere Werte der männlichen Individuen. Auch die schrägen Zylinder zeigen vor der Segmentation hochsignifikant höhere Werte der Männer. Nach Segmentation zeigen sich weiterhin höhere Werte für die männlichen Proben, signifikante Unterschiede bestehen jedoch nur in den proximaleren Abschnitten.

Signifikante intraindividuelle Unterschiede zwischen den Seiten existieren weder für gerade noch für schräge (Sub-)Zylinder. Vielmehr zeigen sich hohe bis sehr hohe Korrelationen zwischen rechts und links mit tendenziell höheren Übereinstimmungen für gerade Zylinder

und für männliche Spender. Die geringste Übereinstimmung existiert in den beiden proximalen Vierteln der schrägen, weiblichen Zylinder, die höchste Übereinstimmung zeigen die beiden proximalen sowie das distalste Viertel der geraden, männlichen Zylinder.

Für die Gesamtstichprobe besteht ein indirekt proportionaler Zusammenhang mit dem Alter. Mittels invers kubischer Regressionsmodelle lassen sich die vBMD-Werte gut vorhersagen. Bei getrennter Betrachtung der männlichen Proben erweist sich das Alter sogar als noch besserer prädiktiver Parameter. Für die weiblichen Proben findet wider Erwarten mit zunehmendem Alter keine signifikante Abnahme der vBMD-Werte in den Analysearealen statt.

Obwohl weder hinsichtlich der räumlichen Auflösung, noch hinsichtlich der Spezifität der Fragestellung und der Analyseareale bisher keine entsprechenden Untersuchungen in der Literatur existierten, stehen unsere Ergebnisse mit denen anderer Arbeitsgruppen gut in Einklang (Lill et al. 2002; Tingart et al., 2003b; Barvencik et al., 2010; Diederichs et al., 2006). Da die Knochendichte, neben anderen Faktoren, wie Vernetzungsgrad, Dicke und Ausrichtung der Trabekel (Goulet et al., 1994), einen hochgradigen Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften und somit ultimativ auf die Primärstabilität des Implantat-Knochenkonstruktes hat, sollte hier eine Neubewertung der Vor- und Nachteile gerader versus gekrümmter Implantate in Erwägung gezogen werden. Dies trifft umso mehr zu, als eine Reihe weiterer Argumente die Benutzung eines schrägen Nagelsystems in Frage stellen. Hierzu gehören Berichte über die Erzeugung zusätzlicher Frakturen im Bereich des Eintrittspunktes schräger Implantate (Agel et al., 2004; Popescu et al., 2009), die relative Häufigkeit von Avulsionsfrakturen des Tuberculum majus (Court-Brown et al., 2001), die das Einbringen eines schrägen Nagels verhindern sowie die Gefahr der Frakturdislokation beim Einbringen schräger Nägel (Agel et al., 2004; Mathews und Lobenhoffer, 2007).

Unabhängig von der Form des Nagels muss die Bedeutung der korrekten Einbringtiefe des Implantates, betont werden. Bei zu proximaler Lage können eine Irritation oder Läsion der Rotatorenmanschette sowie ein Impingementsyndrom die Folge sein. Basierend auf den Erkenntnissen dieser Studie muss jedoch die Notwendigkeit einer möglichst kranialen, idealerweise unmittelbar subkortikalen Lage des Implantates bekräftigt werden, da es in kraniokaudaler Verlaufsrichtung des Implantatlagers zu einer rapiden Abnahme der

Knochendichte und somit zu einer negativen Beeinträchtigung der biomechanischen Stabilität kommt.

In mehreren Arbeiten wurde bereits gezeigt, dass die Berücksichtigung der Mikroarchitektur, insbesondere der Eigenschaften der Trabekel, ihrer Organisation und Anzahl, eine höhere prädiktive Aussagekraft hinsichtlich der mechanischen Stabilität spongiösen Knochens aufweist, als die isolierte Analyse der Knochendichtewerte (Hollister et al., 1994; Turner et al., 1990; Ulrich et al., 1999; Goulet et al., 1994). Somit empfiehlt sich im nächsten Schritt die Synthese der vorliegenden Daten mit einer dreidimensionalen strukturellen Analyse der spongiösen Lager intramedullärer Implantate.

Des Weiteren scheint die Untersuchung der Schraubenlager vorhandener Implantate mittels HR- μ CT hinsichtlich Mikroarchitektur und Knochendichte sinnvoll.

6 Zusammenfassung

Obwohl sich gleichermaßen für gerade und schräge VOIs eine erhebliche kraniokaudale Abnahme der vBMD nachweisen ließ, zeigten die geraden Implantatlager beider Geschlechter erheblich höhere absolute Dichtewerte. Wie zu erwarten war, fielen die vBMDs der männlichen VOIs höher aus, als die der weiblichen. Eine intraindividuelle Seitendifferenz ergab sich nicht. Vielmehr zeigte sich eine hohe bis sehr hohe Korrelation der Seiten, insbesondere für die geraden, männlichen Subzylinder. In der Analyse des Altersverlaufes zeigte sich für die Gesamtstichprobe und mehr noch für die männliche Untergruppe eine deutliche Abnahme der Knochendichte für beide VOIs. Es wurden auf dem Alter basierende Regressionsgleichungen generiert, die für die Gesamtstichprobe gute und für die männlichen Proben exzellente Bestimmtheitsmaße erreichten. Wider Erwarten ergab sich keine signifikante Altersabhängigkeit für die weiblichen Proben.

In Zusammenschau der gewonnenen Erkenntnisse muss, bei isolierter Betrachtung des proximalen Implantatlagers, eine deutliche biomechanische Überlegenheit der geraden gegenüber den kranial gebogenen humeralen Marknägeln postuliert werden.

Hinsichtlich des bekannten Einflusses der dreidimensionalen morphometrischen Struktur auf die mechanischen Eigenschaften des spongiösen Knochens empfiehlt sich die Untersuchung dieser und Korrelation mit den Daten aus der vorliegenden Studie. Ebenso erscheint eine ergänzende Untersuchung der Schraubenlager als Gegenstand zukünftiger Studien sinnvoll.

7 Literaturverzeichnis

1. Acumed®. Polarus® Locking Humeral Rod Brochure & Surgical Technique. POL00-00-A. 11/2008. Verfügbar am 14.08.2010 unter: <http://www.acumed.net/sites/default/files/polarus-locking-humeral-rod-brochure.pdf>
2. Adedapo AO, Ikpe JO. The results of internal fixation of three- and four-part proximal humeral fractures with the Polarus nail. *Injury*. 2001 Mar;32(2):115-21.
3. Aesculap Orthopaedics. B.Braun Melsungen AG. Targon® PH Targon® H - Intramedulläres Nagelsystem für den proximalen Humerus und den Humerusschaft. Prospekt Nr. O18901. Verfügbar am 14.08.2010 unter: http://www.aesculap-extra.net/public/frame_doc_index.html?med_id=100052448
4. Agel J, Jones CB, Sanzone AG, Camuso M, Henley MB. Treatment of proximal humeral fractures with Polarus nail fixation. *J Shoulder Elbow Surg*. 2004 Mar-Apr;13(2):191-5.
5. Ajmal M, O'Sullivan M, McCabe J, Curtin W. Antegrade locked intramedullary nailing in humeral shaft fractures. *Injury*. 2001 Nov;32(9):692-4.
6. Albritton MJ, Barnes CJ, Basamania CJ, Karas SG. Relationship of the axillary nerve to the proximal screws of a flexible humeral nail system: an anatomic study. *J Orthop Trauma*. 2003 Jul;17(6):411-4.
7. Alfredson H, Nordström P, Lorentzon R. Total and regional bone mass in female soccer players. *Calcif Tissue Int*. 1996;59(6):438-442.
8. Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab*. 2001;12(1):22-28.
9. Baron JA, Barrett JA, Karagas MR. The epidemiology of peripheral fractures. *Bone*. 1996 Mar;18(3 Suppl):209S-213S.

10. Barvencik F, Gebauer M, Beil FT, Vettorazzi E, Mumme M, Rupprecht M, Pogoda P, Wegscheider K, Rueger JM, Poeschel K, Amling M. Age- and sex-related changes of humeral head microarchitecture: histomorphometric analysis of 60 human specimens. *J. Orthop. Res.* 2010 Jan ;28(1):18-26.
11. Bengtér U, Johnell O, Redlund-Johnell I. Changes in the incidence of fracture of the upper end of the humerus during a 30-year period. A study of 2125 fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 1988 Jun;(231):179-82.
12. Benninghoff A. Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen. München-Wien-Baltimore. Urban & Schwarzenberg. 1994;Bd.1:424-8.
13. Berndt H. Entwicklung einer röntgenologischen Altersbestimmung am proximalen Humerusende aus den bisherigen Methoden. *Z Gesamte Inn Med.* 1947 Feb;2(3-4):122-8.
14. Birkner R. Das typische Röntgenbild des Skeletts: Standardbefunde und Varietäten vom Erwachsenen und Kind. Elsevier, Urban&FischerVerlag; 2009;440-1.
15. Bloom RA. A comparative estimation of the combined cortical thickness of various bone sites. *Skeletal Radiol.* 1980;5(3):167-70.
16. Blum J, Hansen M, Rommens PM. [Angle-stable intramedullary nailing of proximal humerus fractures with the PHN (proximal humeral nail)]. *Oper Orthop Traumatol.* 2009 Sep;21(3):296-311.
17. Böhler J. [Conservative therapy of humeral head and neck fractures]. *Hefte Unfallheilkd.* 1975 Nov;(126):21-6.
18. Brumback RJ, Bosse MJ, Poka A, Burgess AR. Intramedullary stabilization of humeral shaft fractures in patients with multiple trauma. *J Bone Joint Surg Am.* 1986 Sep ;68(7):960-970.
19. Brumback RJ. The rationales of interlocking nailing of the femur, tibia, and humerus. *Clin Orthop Relat Res.* 1996 Mar;324:292-320.

20. Cendre E, Mitton D, Roux JP, Arlot ME, Duboeuf F, Burt-Pichat B, Rumelhart C, Peix G, Meunier PJ. High-resolution computed tomography for architectural characterization of human lumbar cancellous bone: relationships with histomorphometry and biomechanics. *Osteoporos Int*. 1999;10(5):353-60.
21. Changulani M, Jain UK, Keswani T. Comparison of the use of the humerus intramedullary nail and dynamic compression plate for the management of diaphyseal fractures of the humerus. A randomised controlled study. *Int Orthop*. 2007 Jun;31(3):391-5.
22. Chapman JR, Henley MB, Agel J, Benca PJ. Randomized prospective study of humeral shaft fracture fixation: intramedullary nails versus plates. *J Orthop Trauma*. 2000 Mar-Apr;14(3):162-6.
23. Chen AL, Joseph TN, Wolinsky PR, Tejwani NC, Kummer FJ, Egol KA, Koval KJ. Fixation stability of comminuted humeral shaft fractures: locked intramedullary nailing versus plate fixation. *J Trauma*. 2002 Oct;53(4):733-7.
24. Ciarelli MJ, Goldstein SA, Kuhn JL, Cody DD, Brown MB. Evaluation of orthogonal mechanical properties and density of human trabecular bone from the major metaphyseal regions with materials testing and computed tomography. *J Orthop Res*. 1991 Sep;9(5):674-82.
25. Court-Brown CM, Garg A, McQueen MM. The epidemiology of proximal humeral fractures. *Acta Orthop Scand*. 2001 Aug;72(4):365-71.
26. Crates J, Whittle AP. Antegrade interlocking nailing of acute humeral shaft fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 1998 May;350:40-50.
27. Crolla RM, de Vries LS, Clevers GJ. Locked intramedullary nailing of humeral fractures. *Injury*. 1993 Jul;24(6):403-6.
28. Diederichs G, Korner J, Goldhahn J, Linke B. Assessment of bone quality in the proximal humerus by measurement of the contralateral site: a cadaveric analyze. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2006 Mar;126(2):93-100.

29. Dimakopoulos P, Papadopoulos AX, Papas M, Panagopoulos A, Lambiris E. Modified extra rotator-cuff entry point in antegrade humeral nailing. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2005 Feb;125(1):27-32.
30. Doetsch AM, Faber J, Lynnerup N, Wätjen I, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. Bone mineral density measurement over the shoulder region. *Calcif Tissue Int.* 2002 Oct;71(4):308-14.
31. Duncan RL, Turner CH. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcif Tissue Int.* 1995 Nov;57(5):344-58.
32. Duquette J, Lin J, Hoffman A, Houde J, Ahmadi S, Baran D. Correlations among bone mineral density, broadband ultrasound attenuation, mechanical indentation testing, and bone orientation in bovine femoral neck samples. *Calcif Tissue Int.* 1997 Feb;60(2):181-6.
33. Einarsson F. Fracture of the upper end of the humerus: discussion based on the follow-up of 302 cases. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1958;32:1-215.
34. Fankhauser F, Schippinger G, Weber K, Heinz S, Quehenberger F, Boldin C, Bratschisch G, Szyszkowitz R, Georg L, Friedrich A. Cadaveric-biomechanical evaluation of bone-implant construct of proximal humerus fracture (Neer type 3). *J Trauma.* 2003;55:345–9.
35. Farragos AF, Schemitsch EH, McKee MD. Complications of intramedullary nailing for fractures of the humeral shaft: a review. *J Orthop Trauma.* 1999 May;13(4):258-67.
36. Flinkkilä T, Hyvönen P, Lakovaara M, Linden T, Ristiniemi J, Hämäläinen M. Intramedullary nailing of humeral shaft fractures. A retrospective study of 126 cases. *Acta Orthop Scand.* 1999 Apr;70(2):133-6.
37. Flinkkilä T, Hyvönen P, Siira P, Hämäläinen M. Recovery of shoulder joint function after humeral shaft fracture: a comparative study between antegrade intramedullary nailing and plate fixation. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2004 Oct;124(8):537-41.

38. Frankle MA, Herscovici D Jr, DiPasquale TG, Vasey MB, Sanders RW. A comparison of open reduction and internal fixation and primary total elbow arthroplasty in the treatment of intraarticular distal humerus fractures in women older than age 65. *J Orthop Trauma*. 2003 Aug;17(7):473-80.
39. Frost HM. Vital biomechanics: proposed general concepts for skeletal adaptations to mechanical usage. *Calcif Tissue Int*. 1988 Mar;42(3):145-56.
40. Gierer P, Scholz M, Beck M, Schaser KD, Vollmar B, Mittlmeier T, Gradl G. Microcirculatory sequelae of the rotator cuff after antegrade nailing in proximal humerus fracture. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2010 May;130(5):687-91.
41. Goulet RW, Goldstein SA, Ciarelli MJ, Kuhn JL, Brown MB, Feldkamp LA. The relationship between the structural and orthogonal compressive properties of trabecular bone. *J Biomech*. 1994 Apr;27(4):375-89.
42. Gradl G, Dietze A, Kääh M, Hopfenmüller W, Mittlmeier T. Is locking nailing of humeral head fractures superior to locking plate fixation? *Clin Orthop Relat Res*. 2009 Nov;467(11):2986-93.
43. Haapasalo H, Kontulainen S, Sievänen H, Kannus P, Järvinen M, Vuori I. Exercise-induced bone gain is due to enlargement in bone size without a change in volumetric bone density: a peripheral quantitative computed tomography study of the upper arms of male tennis players. *Bone*. 2000 Sep;27(3):351-7.
44. Habermeyer P, Schweiberer L. [Fractures of the humeral head. Conservative and surgical differential therapy]. *Unfallchirurg*. 1991 Sep;94(9):438-46.
45. Habermeyer P, Schweiberer L. [Fractures of the proximal humerus]. *Orthopäde*. 1989 Jun;18(3):200-7.
46. Habernek H, Orthner E. A locking nail for fractures of the humerus. *J Bone Joint Surg Br*. 1991 Jul;73(4):651-3.

47. Hall MC, Rosser M. The Structure of the Upper End of the Humerus with Reference to Osteoporotic Changes in Senescence Leading to Fractures. *Can Med Assoc J.* 1963 Feb 9;88(6):290-4.
48. Heim D, Herkert F, Hess P, Regazzoni P. Surgical treatment of humeral shaft fractures--the Basel experience. *J Trauma.* 1993 Aug;35(2):226-32.
49. Hei H. Untersuchungen ber die Epiphysennarbe des menschlichen Skeletts. *Archiv fr Entwicklungsmechanik der Organismen.* 1922 May;50:375-390,
50. Hems TE, Bhullar TP. Interlocking nailing of humeral shaft fractures: the Oxford experience 1991 to 1994. *Injury.* 1996 Sep;27(7):485-9.
51. Hepp P, Lill H, Bail H, Korner J, Niederhagen M, Haas NP, Josten C, Duda GN. Where should implants be anchored in the humeral head? *Clin Orthop Relat Res.* 2003 Oct;(415):139-47.
52. Hessmann MH, Hansen WS, Krummenauer F, Pol TF, Rommens PM. Locked plate fixation and intramedullary nailing for proximal humerus fractures: a biomechanical evaluation. *J Trauma.* 2005 Jun;58(6):1194-201.
53. Hollister SJ, Brennan JM, Kikuchi N. A Homogenization Sampling Procedure for Calculating Trabecular Bone Effective Stiffness and Tissue-Level Stress. *J Biomech* 1994;27:433–44.
54. Horak J, Nilsson BE. Epidemiology of fracture of the upper end of the humerus. *Clin Orthop Relat Res.* 1975 Oct;112:250-3.
55. Huopio J, Krger H, Honkanen R, Saarikoski S, Alhava E. Risk factors for perimenopausal fractures: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2000;11(3):219-27.
56. Ikpeme JO. Intramedullary interlocking nailing for humeral fractures: experiences with the Russell-Taylor humeral nail. *Injury.* 1994 Sep;25(7):447-55.

57. Ingman AM, Waters DA. Locked intramedullary nailing of humeral shaft fractures. Implant design, surgical technique, and clinical results. *J Bone Joint Surg Br.* 1994 Jan;76(1):23-9.
58. Instrum K, Fennell C, Shrive N, Damson E, Sonnabend D, Hollinshead R. Semitubular blade plate fixation in proximal humeral fractures: a biomechanical study in a cadaveric model. *J Shoulder Elbow Surg.* 1998 Sep-Oct;7(5):462-6.
59. Jones D, Leivseth G, Tenbosch J. Mechano-reception in osteoblast-like cells. *Biochem Cell Biol.* 1995 Jul-Aug;73(7-8):525-34.
60. Kannus P, Haapasalo H, Sievänen H, Oja P, Vuori I. The site-specific effects of long-term unilateral activity on bone mineral density and content. *Bone.* 1994 May-Jun;15(3):279-84.
61. Kannus P, Leppälä J, Lehto M, Sievänen H, Heinonen A, Järvinen M. A rotator cuff rupture produces permanent osteoporosis in the affected extremity, but not in those with whom shoulder function has returned to normal. *J Bone Miner Res.* 1995 Aug;10(8):1263-71.
62. Kannus P, Palvanen M, Niemi S, Parkkari J, Järvinen M, Vuori I. Osteoporotic fractures of the proximal humerus in elderly Finnish persons: sharp increase in 1970-1998 and alarming projections for the new millennium. *Acta Orthop Scand.* 2000 Oct;71(5):465-70.
63. Kelsch G, Deffner P, Ulrich C. [Seidel humerus intramedullary nailing. Clinical results of 100 surgeries]. *Unfallchirurg.* 1997 Feb;100(2):111-8.
64. Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, Nevitt MC, Cummings SR. Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Epidemiol.* 1992 Mar 1;135(5):477-89.
65. Kitson J, Booth G, Day R. A biomechanical comparison of locking plate and locking nail implants used for fractures of the proximal humerus. *J Shoulder Elbow Surg.* 2007 May-Jun;16(3):362-6.

66. Koval KJ, Blair B, Takei R, Kummer FJ, Zuckerman JD. Surgical neck fractures of the proximal humerus: a laboratory evaluation of ten fixation techniques. *J Trauma*. 1996 May;40(5):778-83.
67. Koval KJ, Gallagher MA, Marsicano JG, Cuomo F, McShinawy A, Zuckerman JD. Functional outcome after minimally displaced fractures of the proximal part of the humerus. *J Bone Joint Surg Am*. 1997 Feb;79(2):203-7.
68. Kristiansen B, Barfod G, Bredesen J, Erin-Madsen J, Grum B, Horsnaes MW, Aalberg JR. Epidemiology of proximal humeral fractures. *Acta Orthop Scand*. 1987 Feb;58(1):75-7.
69. Kröpfl A, Naglik H, Niederwieser B, Hertz H. [Unreamed antegrade humeral interlocking nailing]. *Unfallchirurg*. 2000 May;103(5):348-54.
70. Lanyon L. Bone loading -- the functional determinant of bone architecture and a physiological contributor to the prevention of osteoporosis. In: Smith R, ed. *Osteoporosis 1990*, London: Royal College of Physicians of London, 1990;62-78.
71. Lauritzen JB, Schwarz P, Lund B, McNair P, Transbøl I. Changing incidence and residual lifetime risk of common osteoporosis-related fractures. *Osteoporos Int*. 1993 May;3(3):127-32.
72. Liew AS, Johnson JA, Patterson SD, King GJ, Chess DG. Effect of screw placement on fixation in the humeral head. *J Shoulder Elbow Surg*. 2000 Sep-Oct;9(5):423-6.
73. Lill H, Hepp P, Gowin W, Oestmann JW, Korner J, Haas NP, Josten C, Duda GN. [Age- and gender-related distribution of bone mineral density and mechanical properties of the proximal humerus]. *Rofo*. 2002 Dec;174(12):1544-50.
74. Lill H, Hepp P, Hoffmann JE, Laborowicz J, Engel T, Josten C, Duda GN. Neue Implantate zur Stabilisierung proximaler Humerusfrakturen—Eine vergleichende in-vitro studie. *Osteosynthese International* 2001;9:85-93.

75. Lill H, Hepp P, Korner J, Kassi JP, Verheyden AP, Josten C, Duda GN. Proximal humeral fractures: how stiff should an implant be? A comparative mechanical study with new implants in human specimens. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2003 Apr;123(2-3):74-81.
76. Lill H, Josten C. [Proximal and distal humerus fractures in advanced age] *Orthopäde.* 2000 Apr;29(4):327-41.
77. Lin J, Hou SM, Hang YS. Locked nailing for displaced surgical neck fractures of the humerus. *J Trauma.* 1998a Dec;45(6):1051-7.
78. Lin J, Hou SM, Inoue N, Chao EY, Hang YS. Anatomic considerations of locked humeral nailing. *Clin Orthop Relat Res.* 1999 Nov;(368):247-54.
79. Lin J, Hou SM. Antegrade locked nailing for humeral shaft fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 1999 Aug;(365):201-10.
80. Lin J, Hou SM. Locked nailing of severely comminuted or segmental humeral fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2003b Jan;(406):195-204.
81. Lin J, Hou SM. Locked-nail treatment of humeral surgical neck nonunions. *J Trauma.* 2003c Mar;54(3):530-5.
82. Lin J, Inoue N, Valdevit A, Hang YS, Hou SM, Chao EY. Biomechanical comparison of antegrade and retrograde nailing of humeral shaft fracture. *Clin Orthop Relat Res.* 1998c Jun;(351):203-13.
83. Lin J, Shen PW, Hou SM. Complications of locked nailing in humeral shaft fractures. *J Trauma.* 2003a May;54(5):943-9.
84. Lin J. Treatment of humeral shaft fractures with humeral locked nail and comparison with plate fixation. *J Trauma.* 1998b May;44(5):859-64.
85. Lind T, Krøner K, Jensen J. The epidemiology of fractures of the proximal humerus. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1989;108(5):285-7.

86. Maldonado ZM, Seebeck J, Heller MO, Brandt D, Hepp P, Lill H, Duda GN. Straining of the intact and fractured proximal humerus under physiological-like loading. *J Biomech.* 2003 Dec;36(12):1865-73.
87. Marty B, Käch K, Friedl HP, Trentz O. [Intramedullary nailing of the humerus shaft fracture]. *Unfallchirurg.* 1994 Aug;97(8):424-9.
88. Mathews J, Lobenhoffer P. [Results of the provision of unstable proximal humeral fractures in geriatric patients with a new angle stabilizing antegrade nail system]. *Unfallchirurg.* 2004 May;107(5):372-80.
89. Mathews J, Lobenhoffer P. The Targon PH nail as an internal fixator for unstable fractures of the proximal humerus. *Oper Orthop Traumatol.* 2007 Aug;19(3):255-75.
90. McCormack RG, Brien D, Buckley RE, McKee MD, Powell J, Schemitsch EH. Fixation of fractures of the shaft of the humerus by dynamic compression plate or intramedullary nail. A prospective, randomised trial. *J Bone Joint Surg Br.* 2000 Apr;82(3):336-9.
91. Mihara K, Tsutsui H, Suzuki K, Makiuchi D, Nishinaka N, Yamaguchi K. New intramedullary nail for the surgical neck fracture of the proximal humerus in elderly patients. *J Orthop Sci.* 2008 Jan;13(1):56-61.
92. Mittlmeier TW, Stedtfeld HW, Ewert A, Beck M, Frosch B, Gradl G. Stabilization of proximal humeral fractures with an angular and sliding stable antegrade locking nail (Targon PH). *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A Suppl 4:136-46.
93. Moran MC. Distal interlocking during intramedullary nailing of the humerus. *Clin Orthop Relat Res.* 1995 Aug;(317):215-8.
94. Mosekilde L. Age-related changes in bone mass, structure, and strength--effects of loading. *Z Rheumatol.* 2000;59 Suppl 1:1-9.
95. Mouradian WH. Displaced proximal humeral fractures. Seven years' experience with a modified Zickel supracondylar device. *Clin Orthop Relat Res.* 1986 Nov;(212):209-18.

96. Mückley T, Diefenbeck M, Sorkin AT, Beimel C, Goebel M, Bühren V. Results of the T2 humeral nailing system with special focus on compression interlocking. *Injury*. 2008 Mar;39(3):299-305.
97. Neer CS 2nd. Displaced proximal humeral fractures. I. Classification and evaluation. *J Bone Joint Surg Am*. 1970 Sep;52(6):1077-89.
98. Nordqvist A, Petersson CJ. Incidence and causes of shoulder girdle injuries in an urban population. *J Shoulder Elbow Surg*. 1995 Mar-Apr;4(2):107-12.
99. Okamura K, Ozaki J. Bone mineral density of the shoulder joint in frozen shoulder. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1999;119(7-8):363-7.
100. Park JY, Kim MH. Changes in bone mineral density of the proximal humerus in Koreans: suture anchor in rotator cuff repair. *Orthopedics*. 2004 Aug;27(8):857-61.
101. Park JY, Pandher DS, Chun JY, Md ST. Antegrade humeral nailing through the rotator cuff interval: a new entry portal. *J Orthop Trauma*. 2008 Jul;22(6):419-425.
102. Park MC, Murthi AM, Roth NS, Blaine TA, Levine WN, Bigliani LU. Two-part and three-part fractures of the proximal humerus treated with suture fixation. *J Orthop Trauma*. 2003 May;17(5):319-25.
103. Pettersson U, Alfredson H, Nordström P, Henriksson-Larsén K, Lorentzon R. Bone mass in female cross-country skiers: relationship between muscle strength and different BMD sites. *Calcif Tissue Int*. 2000 Sep;67(3):199-206.
104. Popescu D, Fernandez-Valencia JA, Rios M, Cuñé J, Domingo A, Prat S. Internal fixation of proximal humerus fractures using the T2-proximal humeral nail. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009 Sep;129(9):1239-44. Epub 2008 Dec 9.
105. Rajasekhar C, Ray PS, Bhamra MS. Fixation of proximal humeral fractures with the Polarus nail. *J Shoulder Elbow Surg*. 2001 Jan-Feb;10(1):7-10.
106. Rathbun JB, Macnab I. The microvascular pattern of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Br*. 1970 Aug;52(3):540-53.

107. Remiger AR, Miclau T, Lindsey RW, Blatter G. Segmental avascularity of the humeral diaphysis after reamed intramedullary nailing. *J Orthop Trauma*. 1997 May;11(4):308-11.
108. Rho JY, Hobatho MC, Ashman RB. Relations of mechanical properties to density and CT numbers in human bone. *Med Eng Phys*. 1995 Jul;17(5):347-55.
109. Riemer BL, Butterfield SL, D'Ambrosia R, Kellam J. Seidel intramedullary nailing of humeral diaphyseal fractures: a preliminary report. *Orthopedics*. 1991 Mar;14(3):239-46.
110. Riemer BL, D'Ambrosia R, Kellam JF, Butterfield SL, Burke CJ 3rd. The anterior acromial approach for antegrade intramedullary nailing of the humeral diaphysis. *Orthopedics*. 1993 Nov;16(11):1219-23.
111. Riemer BL, D'Ambrosia R. The risk of injury to the axillary nerve, artery, and vein from proximal locking screws of humeral intramedullary nails. *Orthopedics*. 1992 Jun;15(6):697-9.
112. Robinson CM, Bell KM, Court-Brown CM, McQueen MM. Locked nailing of humeral shaft fractures. Experience in Edinburgh over a two-year period. *J Bone Joint Surg Br*. 1992 Jul;74(4):558-62.
113. Rochet S, Obert L, Sarlieve P, Clappaz P, Lepage D, Garbuio P, Tropet Y. [Functional and sonographic shoulder assessment after Seidel nailing: a retrospective study of 29 cases]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2006 Oct;92(6):549-55.
114. Rommens PM, Kuechle R, Bord T, Lewens T, Engelmann R, Blum J. Humeral nailing revisited. *Injury*. 2008 Dec;39(12):1319-28.
115. Rose SH, Melton LJ 3rd, Morrey BF, Ilstrup DM, Riggs BL. Epidemiologic features of humeral fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 1982 Aug;168:24-30.

116. Ruch DS, Glisson RR, Marr AW, Russell GB, Nunley JA. Fixation of three-part proximal humeral fractures: a biomechanical evaluation. *J Orthop Trauma*. 2000 Jan;14(1):36-40.
117. Ruf W, Pauly E. [Interlocking nailing of the humerus]. *Unfallchirurg*. 1993 Jun;96(6):323-8.
118. Russo R, Cautiero F, Lombardi LV, Visconti V. Telegraph antegrade nailing in the treatment of humeral fractures with rotator interval split technique. *Chir Organi Mov*. 2009 Apr;93 Suppl 1:S7-14.
119. Saitoh S, Nakatsuchi Y, Latta L, Milne E. Distribution of bone mineral density and bone strength of the proximal humerus. *J Shoulder Elbow Surg*. 1994;3:234-242.
120. Seebeck J, Goldhahn J, Städele H, Messmer P, Morlock MM, Schneider E. Effect of cortical thickness and cancellous bone density on the holding strength of internal fixator screws. *J Orthop Res*. 2004 Nov;22(6):1237-42.
121. Seidel H. Humeral locking nail: a preliminary report. *Orthopedics*. 1989 Feb;12(2):219-26.
122. Seidel H. Verriegelungsnagelung des Humerus. *Oper Orthop Traumatol*. 1991;3:158-68.
123. Sharkey NA, Marder RA, Hanson PB. The entire rotator cuff contributes to elevation of the arm. *J Orthop Res*. 1994 Sep;12(5):699-708.
124. Sievänen H, Kannus P, Oja P, Vuori I. Precision of dual energy x-ray absorptiometry in the upper extremities. *Bone Miner*. 1993 Mar;20(3):235-43.
125. Sievänen H, Koskue V, Rauhio A, Kannus P, Heinonen A, Vuori I. Peripheral quantitative computed tomography in human long bones: evaluation of in vitro and in vivo precision. *J Bone Miner Res*. 1998 May;13(5):871-82.
126. Sims SH, Smith SE. Intramedullary nailing of humeral shaft fractures. *J South Orthop Assoc*. 1995 Spring;4(1):24-31.

127. Smith&Nephew. TRIGEN \diamond Humeral Nail. Surgical Technique. 04/2009. Verfügbar am 14.08.2010 unter: http://global.smith-nephew.com/cps/rde/xbcr/smithnephewls/Surgical_TechniqueTrigenHumeralpdf.pdf
128. Sobotta J. Atlas der Anatomie des Menschen. 18. Aufl., 1993 München [u.a.]: Urban & Schwarzenberg. Verfügbar am 14.08.2010 unter: <http://opacplus.bsb-muenchen.de/search?oclcno=66023031>
129. Sosef N, Stobbe I, Hogervorst M, Mommers L, Verbruggen J, van der Elst M, Rhemrev S. The Polarus intramedullary nail for proximal humeral fractures: outcome in 28 patients followed for 1 year. Acta Orthop. 2007 Jun;78(3):436-41.
130. Stedtfeld HW, Attmanspacher W, Thaler K, Frosch B. [Fixation of humeral head fractures with antegrade intramedullary nailing]. Zentralbl Chir. 2003 Jan;128(1):6-11.
131. Stevens SS. On the psychophysical law. Psychol Rev. 1957 May;64(3):153-81.
132. Stryker®. T2™ - Proximales Humerusnagel System. Operationsanleitung. ©2005. Stand: 2007. Literatur-Nr.: TR-T2-Prox-Hum-OT-0405. Verfügbar am 14.08.2010 unter: http://www.stryker.de/Ta-Humerus_OP-Technik.pdf
133. Synthes®. Expert Humeral Nailing System Technique Guide. © 2006. Verfügbar am 14.08.2010 unter: http://products.synthes.com/kyo_international/kyo_eu_trauma/home/submenu.asp?MEBODYRGN=PROXIMAL%20HUMERUS&partImg=skel_phum.jpg&headImg=phum_head.gif&
134. Szyszkowitz R, Seggl W, Schleifer P, Cundy PJ. Proximal humeral fractures. Management techniques and expected results. Clin Orthop Relat Res. 1993 Jul;292:13-25.
135. Tanaka N, Sonoda S, Kondo K, Chino N. Reproducibility of dual-energy X-ray absorptiometry in the upper extremities in stroke patients. Disabil Rehabil. 1997 Dec;19(12):523-7.

136. Tingart MJ, Apreleva M, von Stechow D, Zurakowski D, Warner JJ. The cortical thickness of the proximal humeral diaphysis predicts bone mineral density of the proximal humerus. *J Bone Joint Surg Br.* 2003a May;85(4):611-7.
137. Tingart MJ, Bouxsein ML, Zurakowski D, Warner JP, Apreleva M. Three-dimensional distribution of bone density in the proximal humerus. *Calcif Tissue Int.* 2003b Dec;73(6):531-6.
138. Tingart MJ, Lehtinen J, Zurakowski D, Warner JJ, Apreleva M. Proximal humeral fractures: regional differences in bone mineral density of the humeral head affect the fixation strength of cancellous screws. *J Shoulder Elbow Surg.* 2006 Sep-Oct;15(5):620-4.
139. Trapp OM, Beickert R, Bühren V. Proximaler Humerusnagel bei körpernahen Oberarmbrüchen. *Trauma Berufskrankheit* 2005;7(2):89–96.
140. Turner CH, Cowin SC, Rho JY, et al. The Fabric Dependence of the Orthotropic Elastic-Constants of Cancellous Bone. *J Biomech.* 1990;23:549–561.
141. Ulrich D, van Rietbergen B, Laib A, et al. The ability of three-dimensional structural indices to reflect mechanical aspects of trabecular bone. *Bone.* 1999;25:55–60.
142. Varley GW. The Seidel locking humeral nail: the Nottingham experience. *Injury.* 1995 Apr;26(3):155-7.
143. Verbruggen JP, Stapert JW. Humeral fractures in the elderly: treatment with a reamed intramedullary locking nail. *Injury.* 2007 Aug;38(8):945-53.
144. Watanabe RS. Intramedullary fixation of complicated fractures of the humeral shaft. *Clin Orthop Relat Res.* 1993 Jul;292:255-63.
145. Widen A. Fractures of the upper end of humerus with great displacement treated by marrow nailing. *Acta Chir Scand.* 1949 Feb 2;97(5):439-41.

146. Williams GR Jr, Copley LA, Iannotti JP, Lisser SP. The influence of intramedullary fixation on figure-of-eight wiring for surgical neck fractures of the proximal humerus: a biomechanical comparison. *J Shoulder Elbow Surg.* 1997 Sep-Oct;6(5):423-8.
147. Wolff, J., Über die innere Architektur der Knochen und ihre Bedeutung für die Frage vom Knochenwachstum. *Virchows Archiv.* 1870;50.
148. Wülker N, Roetman B, Plitz W, Knop C. Untersuchungen zur Funktion des M. supraspinatus an einem dynamischen Schultermodell. *Unfallchirurg* 1994;97:308-13.
149. Zhu Y, Lu Y, Wang M, Jiang C. Treatment of proximal humeral fracture with a proximal humeral nail. *J Shoulder Elbow Surg.* 2010 Mar;19(2):297-302.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Proximaler Humerus, links: Ansicht von lateral, rechts: Ansicht von dorsal. Die vier Muskeln der Rotatorenmanschette (grün: Musculus teres minor, rot: M. infraspinatus, blau: M. supraspinatus, gelb: M. subscapularis) umfassen den Humeruskopf als funktionelle Einheit. (Modifiziert aus Sobotta, 1993).....	4
Abbildung 2: Einfluss der proximalen Implantatkrümmung	11
Abbildung 3: Lateraler Insertionspunkt bei gekröpften IMNs. Links: Expert Humeral Nail System, Synthes (aus: Synthes®. Expert Humeral Nailing System Technique Guide. © 2006.); rechts: Polarus® Locking Humeral Rod, Acumed® (aus Polarus® Locking Humeral Rod Brochure & Surgical Technique, POL00-00-A, 11/2008, Acumed®)	13
Abbildung 4.: Zentraler Insertionspunkt bei geraden IMN; hier Targon PH, Aesculap (links: aus Mathews und Lobenhoffer, 2007, rechts: Aesculap Orthopaedics. B.Braun Melsungen AG. Targon® PH Targon® H - Intramedulläres Nagelsystem für den proximalen Humerus und den Humerusschaft. Prospekt Nr. O18901.).....	14
Abbildung 5: Laterale oder mediale Insertionsmöglichkeit: T2-Nagel, Stryker (aus Stryker®. T2™ - Proximales Humerusnagel System. Operationsanleitung. ©2005. Stand: 2007); rechts: Insertionspunkte für den geraden bzw. gekrümmten TRIGEN-Nagel, smith&nephew. (aus: Smith&Nephew. TRIGEN® Humeral Nail. Surgical Technique. 04/2009.).....	14
Abbildung 6: Positionierung der Volumes of Interest in Beziehung zu den anatomischen Landmarken. Links: Ansicht von anterior, rechts: Ansicht von kranial. (Abbildungen des proximalen Humerus modifiziert nach: links: http://www.eorif.com/Shoulderarm/Shoulder%20anat/Images/Prox-Humerusant.jpg und rechts: http://www.eorif.com/Shoulderarm/Shoulder%20anat/Images/Prox-Humerussup.jpg , Verfügbar am 15.08.2010).....	18
Abbildung 7: Schemazeichnung zur Veranschaulichung der Unterteilung der Zylinder und Subzylinder	19
Abbildung 8: Mittelwertverlauf der einzelnen Subzylinder für die Gesamtstichprobe.....	22
Abbildung 9: Mittelwertverläufe gerader vs. schräger (Sub-)Zylinder im direkten Vergleich	22
Abbildung 10: Intensitätsdiagramm. Die Mittelwerte der im jeweiligen Subzylinder gemessenen Verhältnisse zwischen Knochen- und Gesamtvolumen werden durch, der Legende entsprechende, Grauwerte repräsentiert. Höhere Dichte geht mit dunkleren Feldern einher. Obwohl die Grafik keine direkte Quantifizierung erlaubt, erleichtert sie die Einschätzung der Verhältnisse zwischen den	

Abbildungsverzeichnis

Untergruppen. So zeigt sich eine deutliche Dichtemehrung der männlichen, geraden Zylinder gegenüber den anderen Subgruppen.	23
Abbildung 11: Mittelwerte der Subzylinder nach Geschlecht getrennt.....	25
Abbildung 12: Boxplots: Vergleich männlicher und weiblicher Subzylinder.....	26
Abbildung 13: Boxplots Knochenvolumen/Gesamtvolumen vs. (Sub-) Zylinder; Gesamtstichprobe. Vergleich mittels Mann-Whitney-U Statistik. Signifikanzlevel: ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$	29
Abbildung 14: Boxplots Knochenvolumen/Gesamtvolumen vs. (Sub-) Zylinder; Männer. Vergleich mittels Mann-Whitney-U Statistik. Signifikanzlevel: ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$	30
Abbildung 15: Boxplots Knochenvolumen/Gesamtvolumen vs. (Sub-) Zylinder; Frauen. Vergleich mittels Mann-Whitney-U Statistik. Signifikanzlevel: ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$	31
Abbildung 16: Bivariate Korrelation der Seiten - Spearmans Rho.	33
Abbildung 17: Streudiagramme Knochenvolumen/Gesamtvolumen (y-Achse) vs. Alter (x-Achse). Legende: s. Abbildung 19	37
Abbildung 18: Streudiagramme Knochenvolumen/Gesamtvolumen (y-Achse) vs. Alter (x-Achse). Legende: s. Abbildung 19	38
Abbildung 19: Streudiagramme Knochenvolumen/Gesamtvolumen (y-Achse) vs. Alter (x-Achse).....	39
Abbildung 20: Schnittebenen und Regionen aus Lill et al. 2002	42
Abbildung 21: Zone ausgedehnter makroskopischer Rarefizierung des spongiösen Knochens im Bereich des Tuberculum majus sowie unterhalb der Epiphysenfugennarbe (Hall und Rosser, 1963).....	42
Abbildung 22: Epiphysenfugennarbe eines 31jährigen Mannes; aus Heiß, 1922	43

9 Tabellenverzeichnis

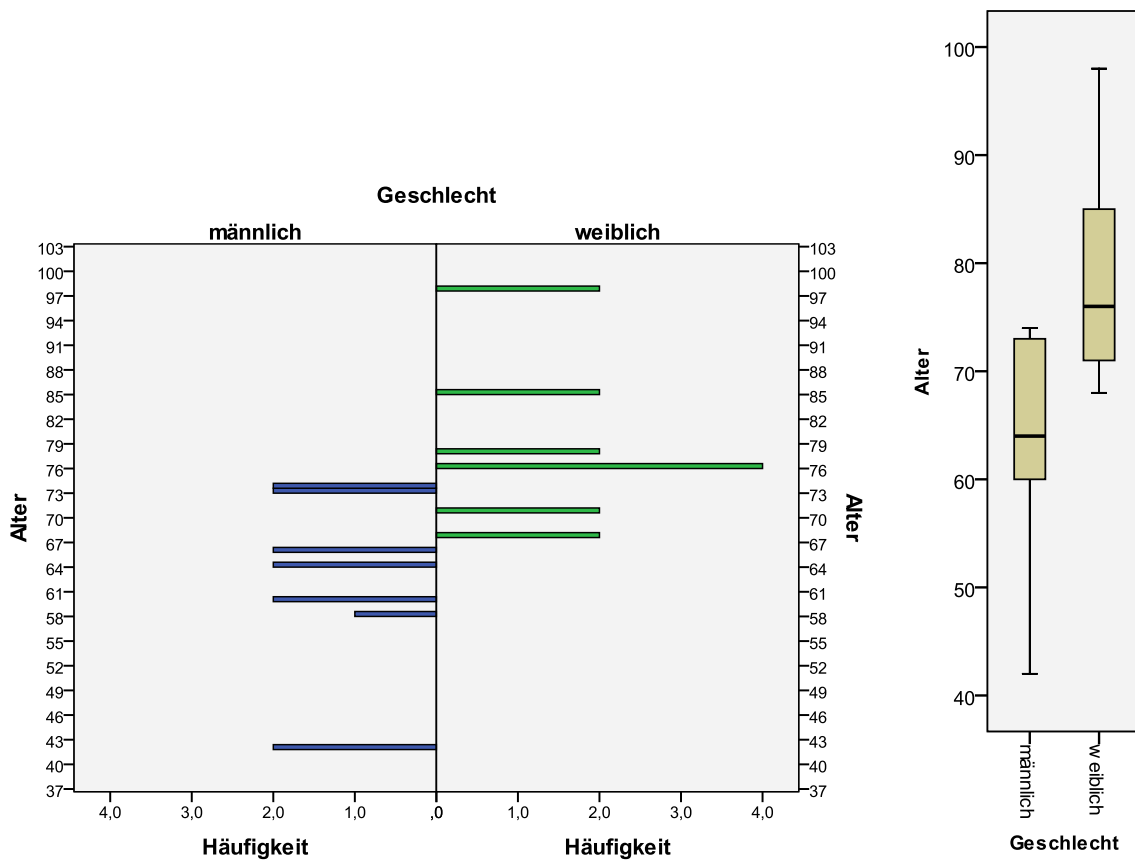
Tabelle 1: Übersicht über antegrade, intramedulläre Humerusimplantate (blau: gerade Modelle; rot: gekrümmte Modelle).....	10
Tabelle 2: Verhältnis des Knochenvolumens zum Gesamtvolumen für die Gesamtstichprobe (n=27) unterteilt nach Subzylindern.....	21
Tabelle 3: Übersicht: Bivariate Korrelationen mittels Spearman's Rho-Test im Seitenvergleich rechts vs. links. Weiße Felder zeigen nicht signifikante Korrelationen an, hell orange unterlegte Felder zeigen Korrelationen auf 5%-Niveau an, dunkel orange unterlegte Felder korrelieren auf 1%-Niveau.....	32
Tabelle 4: Mit Hilfe von SPSS generierte Regressionsmodelle und zugehöriges korrigiertes Bestimmtheitsmaß (R^2). Für „Alter“ wird das Alter des Patienten in Jahren in Form einer Dezimalzahl eingesetzt. „Geschlecht“ wird mit „0“ für Männer und mit „1“ für Frauen substituiert.	35
Tabelle 5: Optimale Regressionsmodelle für die Gruppe der männlichen Proben (n=14).....	35
Tabelle 6: Regressionsmodelle für die Gruppe der weiblichen Proben (n=13).....	36

10 Abkürzungen

(v)BMD	(volumetrische) Bone Mineral Density, Knochendichte
μCT	Micro-Computertomographie
ANOVA	Analysis of Variances; Varianzanalyse
BMC	Bone Mineral Content
BV/TV	Bone Volume / Total Volume (vereinzelt auch Bone Volume / Tissue Volume); Verhältnis des Knochenvolumens zum Gesamtvolumen des jeweiligen Volumes of Interest
CC	Collum chirurgicum; Chirurgischer Humerushals
D(E)XA	Dual (Energy) X-Ray Absorptiometry
DPA	Dual Photon Absorptiometry
HK	Humeruskopf
HR-pQCT	High Resolution peripheral Computed Tomography ; hochaufgelöste, quantitative, periphere Computertomographie
IM	Intramedullär; im Markraum befindlich
OPS	Orthogonal Polarization Spectroscopy
pQCT	Periphere, quantitative Computertomographie
QCT	Quantitative Computertomographie
ROI	Region of Interest
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences; Statistiksoftware
TM	Tuberculum majus; großer humeraler Rollhügel
UHN	Unaufgebohrter Humerusnagel
VOI	Volume of Interest

11 Appendix

Appendix 1: Altersverteilung der Stichprobe



Deskriptive Statistik

		Geschlecht	
		männlich	weiblich
Alter	Mittelwert	62,77	78,86
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	73,31
		Obergrenze	84,41
	Median	64,00	76,00
	Standardabweichung	10,748	9,615
	Minimum	42	68
	Maximum	74	98
	Spannweite	32	30
	Interquartilbereich	14	14
	Schiefe	-1,033	1,098
	Kurtosis	,481	,557

Appendix

Appendix 2: Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Gerade Kortikalis	,108	27	,200*	,974	27	,701
Gerade Ganz	,257	27	,000	,621	27	,000
Gerade 1.Hälfte	,277	27	,000	,648	27	,000
Gerade 2.Hälfte	,365	27	,000	,561	27	,000
Gerade 1.Drittel	,257	27	,000	,704	27	,000
Gerade 2.Drittel	,292	27	,000	,596	27	,000
Gerade 3.Drittel	,384	27	,000	,493	27	,000
Gerade 1.Viertel	,247	27	,000	,738	27	,000
Gerade 2.Viertel	,273	27	,000	,586	27	,000
Gerade 3.Viertel	,299	27	,000	,638	27	,000
Gerade 4.Viertel	,386	27	,000	,508	27	,000
Schräg Kortikalis	,126	27	,200*	,968	27	,551
Schräg Ganz	,283	27	,000	,709	27	,000
Schräg 1.Hälfte	,201	27	,007	,806	27	,000
Schräg 2.Hälfte	,374	27	,000	,531	27	,000
Schräg 1.Drittel	,192	27	,012	,807	27	,000
Schräg 2.Drittel	,320	27	,000	,628	27	,000
Schräg 3.Drittel	,374	27	,000	,519	27	,000
Schräg 1.Viertel	,218	27	,002	,790	27	,000
Schräg 2.Viertel	,314	27	,000	,725	27	,000
Schräg 3.Viertel	,367	27	,000	,544	27	,000
Schräg 4.Viertel	,370	27	,000	,520	27	,000

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

Appendix 3: Seitenvergleich; Kruskal-Wallis ANOVA

Ränge				Ränge			
	Seite	N	Mittlerer Rang		Seite	N	Mittlerer Rang
Gerade Kortikalis	right	13	13,38	Schräg Kortikalis	right	13	14,08
	left	13	13,62		left	13	12,92
Gerade Ganz	right	13	14,00	Schräg Ganz	right	13	12,77
	left	13	13,00		left	13	14,23
Gerade 1.Hälfte	right	13	14,15	Schräg 1.Hälfte	right	13	13,54
	left	13	12,85		left	13	13,46
Gerade 2.Hälfte	right	13	13,92	Schräg 2.Hälfte	right	13	13,65
	left	13	13,08		left	13	13,35
Gerade 1.Drittel	right	13	14,23	Schräg 1.Drittel	right	13	13,54
	left	13	12,77		left	13	13,46
Gerade 2.Drittel	right	13	13,92	Schräg 2.Drittel	right	13	14,50
	left	13	13,08		left	13	12,50
Gerade 3.Drittel	right	13	13,96	Schräg 3.Drittel	right	13	13,88

	left	13	13,04
Gerade 1.Viertel	right	13	14,23
	left	13	12,77
Gerade 2.Viertel	right	13	13,88
	left	13	13,12
Gerade 3.Viertel	right	13	13,92
	left	13	13,08
Gerade 4.Viertel	right	13	13,54
	left	13	13,46

	left	13	13,12
Schräg 1.Viertel	right	13	13,38
	left	13	13,62
Schräg 2.Viertel	right	13	14,50
	left	13	12,50
Schräg 3.Viertel	right	13	13,65
	left	13	13,35
Schräg 4.Viertel	right	13	13,58
	left	13	13,42

Statistik für Test^{a,b}			
	Chi- Quadrat	df	Asymptotische Signifikanz
Gerade Kortikalis	0,006	1	0,939
Gerade Ganz	0,111	1	0,739
Gerade 1.Hälfte	0,19	1	0,663
Gerade 2.Hälfte	0,08	1	0,778
Gerade 1.Drittel	0,237	1	0,626
Gerade 2.Drittel	0,08	1	0,778
Gerade 3.Drittel	0,095	1	0,758
Gerade 1.Viertel	0,237	1	0,626
Gerade 2.Viertel	0,066	1	0,798
Gerade 3.Viertel	0,08	1	0,778
Gerade 4.Viertel	0,001	1	0,979
Schräg Kortikalis	0,148	1	0,701
Schräg Ganz	0,238	1	0,626
Schräg 1.Hälfte	0,001	1	0,980
Schräg 2.Hälfte	0,011	1	0,918
Schräg 1.Drittel	0,001	1	0,980
Schräg 2.Drittel	0,446	1	0,504
Schräg 3.Drittel	0,067	1	0,796
Schräg 1.Viertel	0,006	1	0,939
Schräg 2.Viertel	0,446	1	0,504
Schräg 3.Viertel	0,011	1	0,918
Schräg 4.Viertel	0,003	1	0,959

a. Kruskal-Wallis-Test

b. Gruppenvariable: Seite

Appendix

Appendix 4: Deskriptive Statistik nach Geschlechtern getrennt

	Geschlecht																	
	männlich									weiblich								
	N	Mittel -wert	Median	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile			N	Mittel -wert	Median	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
25							50	75	25							50	75	
<i>Gerade Kortikalis</i>	13	0,4448	0,4853	0,1744	0,1800	0,7800	0,2675	0,4853	0,5570	14	0,4132	0,3821	0,1458	0,1900	0,6600	0,3267	0,3821	0,5460
<i>Gerade Ganz</i>	13	0,0477	0,0357	0,0521	0,0100	0,1600	0,0140	0,0357	0,0524	14	0,0122	0,0083	0,0130	0,0000	0,0400	0,0031	0,0083	0,0150
<i>Gerade 1.Hälfte</i>	13	0,0719	0,0565	0,0778	0,0100	0,2400	0,0193	0,0565	0,0852	14	0,0215	0,0126	0,0233	0,0000	0,0800	0,0059	0,0126	0,0253
<i>Gerade 2.Hälfte</i>	13	0,0225	0,0090	0,0270	0,0100	0,0800	0,0063	0,0090	0,0306	14	0,0028	0,0008	0,0032	0,0000	0,0100	0,0002	0,0008	0,0055
<i>Gerade 1.Drittel</i>	13	0,0751	0,0590	0,0753	0,0100	0,2400	0,0165	0,0590	0,1018	14	0,0241	0,0135	0,0240	0,0000	0,0800	0,0086	0,0135	0,0327
<i>Gerade 2.Drittel</i>	13	0,0545	0,0293	0,0615	0,0100	0,1900	0,0192	0,0293	0,0476	14	0,0108	0,0047	0,0158	0,0000	0,0500	0,0017	0,0047	0,0123
<i>Gerade 3.Drittel</i>	13	0,0130	0,0015	0,0219	0,0000	0,0700	0,0004	0,0015	0,0191	14	0,0018	0,0009	0,0027	0,0000	0,0100	0,0002	0,0009	0,0025
<i>Gerade 1.Viertel</i>	13	0,0803	0,0566	0,0778	0,0100	0,2500	0,0178	0,0566	0,1168	14	0,0292	0,0173	0,0283	0,0000	0,1000	0,0112	0,0173	0,0399
<i>Gerade 2.Viertel</i>	13	0,0627	0,0356	0,0797	0,0100	0,2500	0,0124	0,0356	0,0636	14	0,0138	0,0039	0,0198	0,0000	0,0600	0,0024	0,0039	0,0186
<i>Gerade 3.Viertel</i>	13	0,0318	0,0176	0,0325	0,0100	0,1100	0,0115	0,0176	0,0407	14	0,0036	0,0012	0,0049	0,0000	0,0200	0,0003	0,0012	0,0051
<i>Gerade 4.Viertel</i>	13	0,0135	0,0017	0,0225	0,0000	0,0700	0,0004	0,0017	0,0209	14	0,0020	0,0005	0,0033	0,0000	0,0100	0,0002	0,0005	0,0029
<i>Schräg Kortikalis</i>	13	0,3140	0,2878	0,0698	0,2500	0,4800	0,2684	0,2878	0,3332	14	0,1777	0,1627	0,0989	0,0500	0,3500	0,1003	0,1627	0,2291
<i>Schräg Ganz</i>	13	0,0104	0,0064	0,0098	0,0000	0,0400	0,0030	0,0064	0,0136	14	0,0033	0,0030	0,0024	0,0000	0,0100	0,0009	0,0030	0,0058
<i>Schräg 1.Hälfte</i>	13	0,0151	0,0118	0,0114	0,0000	0,0400	0,0059	0,0118	0,0236	14	0,0057	0,0042	0,0042	0,0000	0,0100	0,0023	0,0042	0,0094
<i>Schräg 2.Hälfte</i>	13	0,0057	0,0008	0,0094	0,0000	0,0300	0,0002	0,0008	0,0105	14	0,0011	0,0005	0,0019	0,0000	0,0100	0,0001	0,0005	0,0014
<i>Schräg 1.Drittel</i>	13	0,0187	0,0140	0,0139	0,0100	0,0500	0,0082	0,0140	0,0294	14	0,0078	0,0060	0,0053	0,0000	0,0200	0,0033	0,0060	0,0123
<i>Schräg 2.Drittel</i>	13	0,0053	0,0014	0,0063	0,0000	0,0200	0,0006	0,0014	0,0122	14	0,0008	0,0005	0,0011	0,0000	0,0000	0,0001	0,0005	0,0012
<i>Schräg 3.Drittel</i>	13	0,0074	0,0008	0,0126	0,0000	0,0400	0,0002	0,0008	0,0136	14	0,0014	0,0005	0,0027	0,0000	0,0100	0,0001	0,0005	0,0015
<i>Schräg 1.Viertel</i>	13	0,0233	0,0175	0,0174	0,0100	0,0700	0,0107	0,0175	0,0345	14	0,0078	0,0062	0,0056	0,0000	0,0200	0,0034	0,0062	0,0137
<i>Schräg 2.Viertel</i>	13	0,0071	0,0020	0,0086	0,0000	0,0200	0,0012	0,0020	0,0151	14	0,0032	0,0006	0,0050	0,0000	0,0200	0,0001	0,0006	0,0060
<i>Schräg 3.Viertel</i>	13	0,0025	0,0004	0,0037	0,0000	0,0100	0,0001	0,0004	0,0048	14	0,0004	0,0003	0,0004	0,0000	0,0000	0,0000	0,0003	0,0007
<i>Schräg 4.Viertel</i>	13	0,0088	0,0010	0,0151	0,0000	0,0500	0,0002	0,0010	0,0160	14	0,0017	0,0005	0,0036	0,0000	0,0100	0,0001	0,0005	0,0016

Appendix 5: Gesamtstichprobe, **gerade** Zylinder und Subzylinder

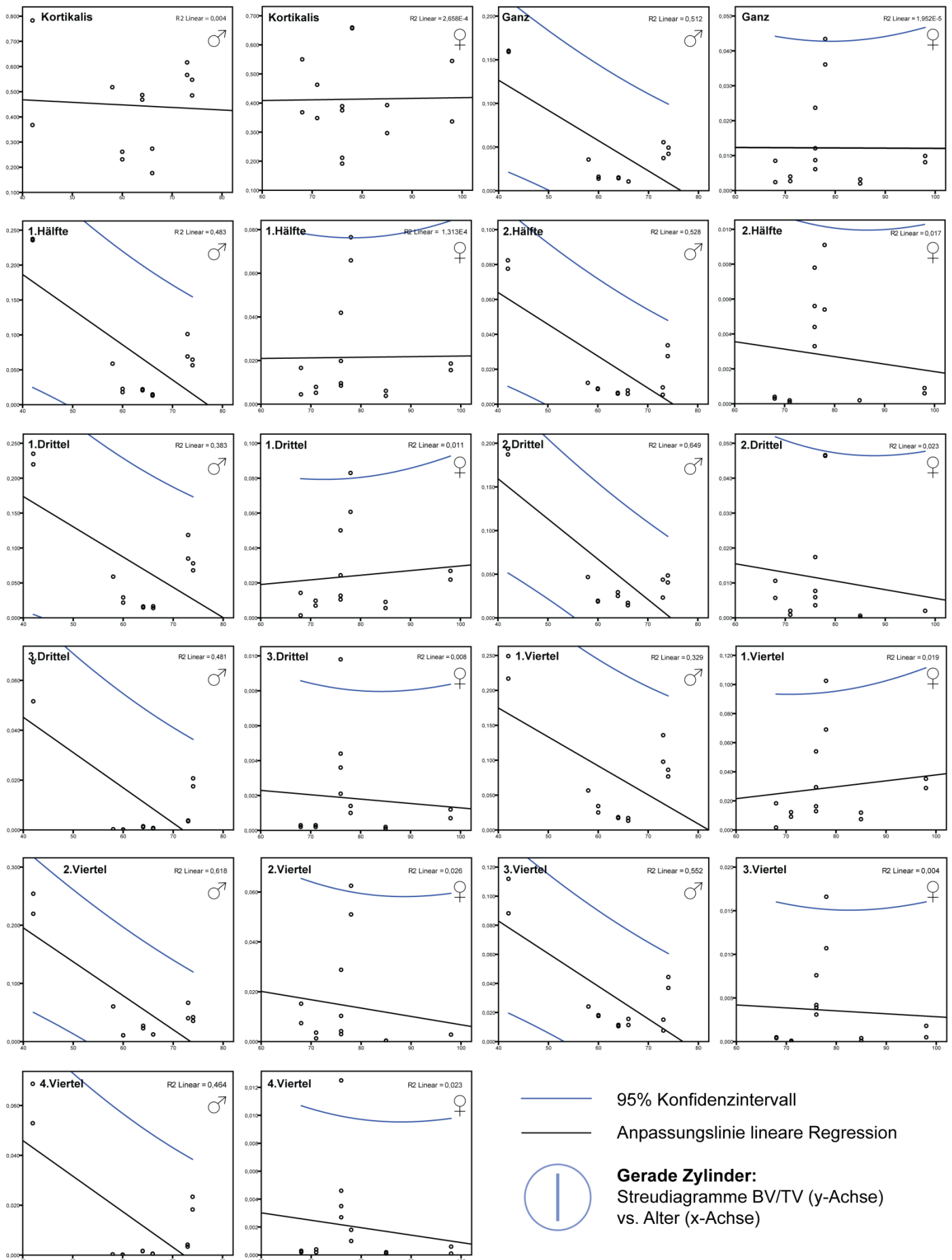
Probenname	Proben-nummer	Messung	Gerade Zylinder											Seite	Geschlecht	Alter [Jahre]
			Kortikalis	Ganz	1.Hälfte	2.Hälfte	1.Drittel	2.Drittel	3.Drittel	1.Viertel	2.Viertel	3.Viertel	4.Viertel			
Humorph_01	11	19	0,6164	0,0555	0,1012	0,0096	0,1186	0,0437	0,0038	0,1358	0,0667	0,0151	0,0042	rechts	männlich	73
Humorph_04	12	22	0,5666	0,0373	0,0691	0,0054	0,0849	0,0232	0,0035	0,0978	0,0402	0,0076	0,0034	links	männlich	73
Humorph_06	13	25	0,2117	0,0061	0,0085	0,0033	0,0105	0,0059	0,0021	0,0129	0,0042	0,0039	0,0027	rechts	weiblich	76
Humorph_08	18	24	0,1917	0,0087	0,0096	0,0078	0,0127	0,0036	0,0098	0,0163	0,0030	0,0031	0,0125	links	weiblich	76
Humorph_10	20	26	0,5501	0,0085	0,0166	0,0004	0,0143	0,0106	0,0003	0,0183	0,0152	0,0005	0,0003	rechts	weiblich	68
Humorph_12	22	27	0,3682	0,0024	0,0045	0,0003	0,0014	0,0057	0,0002	0,0017	0,0074	0,0004	0,0002	links	weiblich	68
Humorph_14	23	28	0,5179	0,0357	0,0588	0,0122	0,0590	0,0467	0,0003	0,0566	0,0604	0,0241	0,0003	rechts	männlich	58
Humorph_18	24	29	0,2313	0,0160	0,0227	0,0086	0,0292	0,0187	0,0001	0,0343	0,0109	0,0176	0,0001	rechts	männlich	60
Humorph_20	25	30	0,2614	0,0138	0,0180	0,0090	0,0217	0,0196	0,0002	0,0251	0,0108	0,0182	0,0002	links	männlich	60
Humorph_22	26	33	0,4853	0,0493	0,0646	0,0337	0,0780	0,0485	0,0207	0,0862	0,0420	0,0444	0,0234	rechts	männlich	74
Humorph_24	27	34	0,5474	0,0422	0,0565	0,0275	0,0680	0,0405	0,0175	0,0767	0,0356	0,0369	0,0183	links	männlich	74
Humorph_26	28	35	0,6596	0,0434	0,0765	0,0091	0,0830	0,0466	0,0014	0,1025	0,0510	0,0166	0,0018	rechts	weiblich	78
Humorph_28	30	38	0,6570	0,0361	0,0659	0,0054	0,0607	0,0464	0,0010	0,0690	0,0625	0,0107	0,0010	links	weiblich	78
Humorph_30	31	39	0,1767	0,0105	0,0148	0,0059	0,0166	0,0144	0,0005	0,0171	0,0124	0,0114	0,0006	rechts	männlich	66
Humorph_32	32	40	0,2736	0,0106	0,0130	0,0079	0,0140	0,0172	0,0008	0,0133	0,0123	0,0156	0,0005	links	männlich	66
Humorph_34	33	41	0,3677	0,1603	0,2356	0,0824	0,2350	0,1938	0,0516	0,2491	0,2197	0,1119	0,0529	rechts	männlich	42
Humorph_36	34	42	0,7830	0,1590	0,2375	0,0776	0,2198	0,1872	0,0673	0,2169	0,2542	0,0882	0,0687	links	männlich	42
Humorph_38	35	43	0,5446	0,0099	0,0186	0,0009	0,0269	0,0020	0,0012	0,0352	0,0028	0,0018	0,0001	rechts	weiblich	98
Humorph_40	36	45	0,3367	0,0081	0,0156	0,0006	0,0219	0,0020	0,0007	0,0288	0,0028	0,0005	0,0006	links	weiblich	98
Humorph_42	37	46	0,3892	0,0121	0,0198	0,0044	0,0244	0,0077	0,0044	0,0294	0,0103	0,0042	0,0046	rechts	weiblich	76
Humorph_44	38	47	0,3750	0,0237	0,0419	0,0056	0,0501	0,0174	0,0036	0,0540	0,0288	0,0076	0,0035	links	weiblich	76
Humorph_46	39	48	0,4684	0,0152	0,0222	0,0065	0,0148	0,0293	0,0015	0,0172	0,0272	0,0115	0,0017	rechts	männlich	64
Humorph_48	40	49	0,4868	0,0142	0,0206	0,0060	0,0163	0,0251	0,0012	0,0184	0,0229	0,0106	0,0016	links	männlich	64
Humorph_50	41	50	0,2966	0,0020	0,0038	0,0002	0,0056	0,0001	0,0002	0,0074	0,0003	0,0001	0,0002	rechts	weiblich	85
Humorph_52	42	51	0,3928	0,0032	0,0061	0,0002	0,0091	0,0006	0,0001	0,0119	0,0004	0,0004	0,0001	links	weiblich	85
Humorph_54	66	94	0,4629	0,0040	0,0079	0,0002	0,0098	0,0020	0,0003	0,0122	0,0036	0,0000	0,0004	rechts	weiblich	71
Humorph_56	67	95	0,3483	0,0027	0,0052	0,0001	0,0070	0,0009	0,0002	0,0091	0,0013	0,0001	0,0002	links	weiblich	71

Appendix

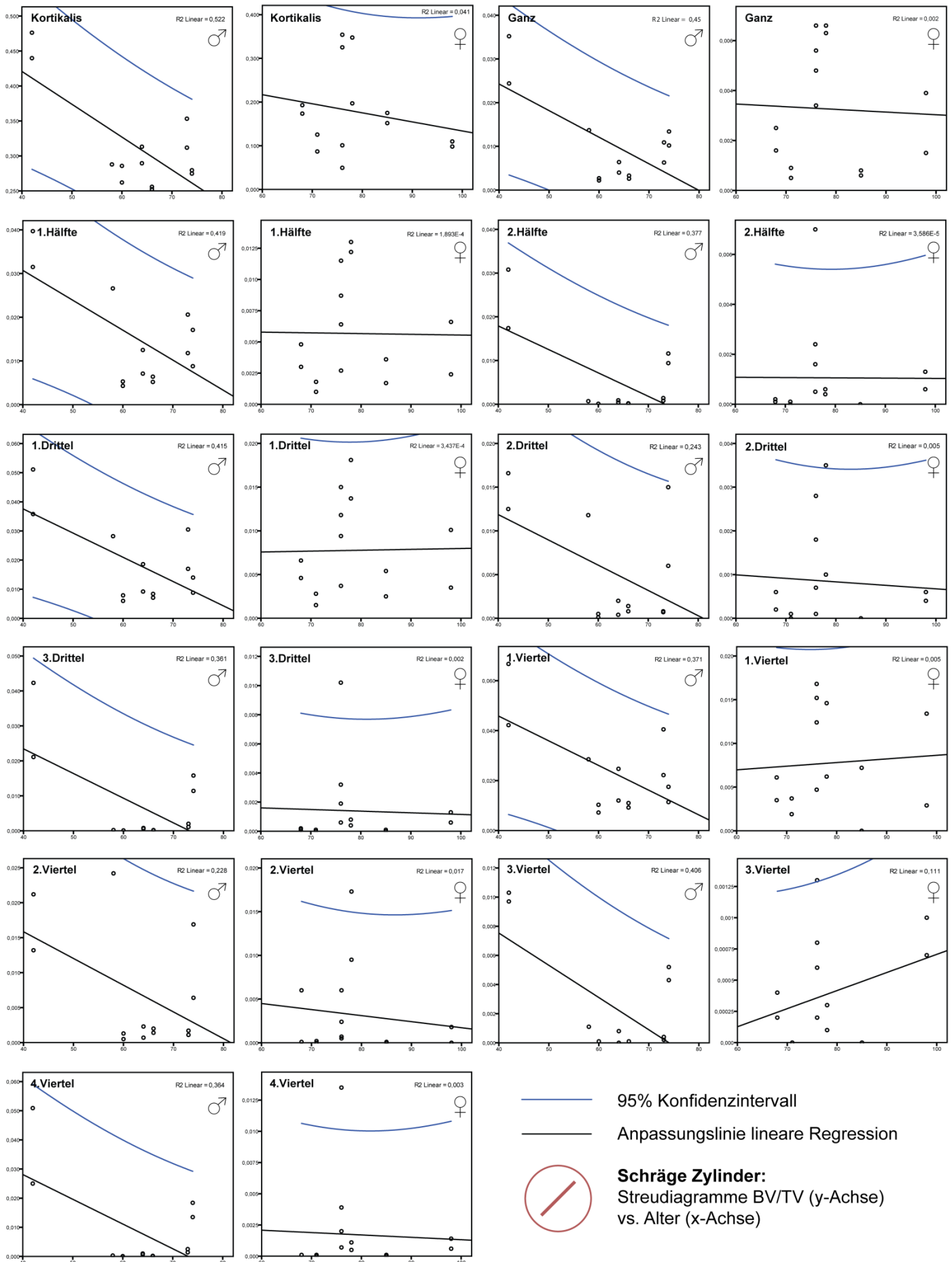
Appendix 6: Gesamtstichprobe, **schräge** Zylinder und Subzylinder

Probenname	Proben-nummer	Messung	Schräge Zylinder											Seite	Geschlecht	Alter [Jahre]
			Kortikalis	Ganz	1.Hälfte	2.Hälfte	1.Drittel	2.Drittel	3.Drittel	1.Viertel	2.Viertel	3.Viertel	4.Viertel			
Humorph_01	11	19	0,3118	0,0063	0,0118	0,0008	0,0170	0,0008	0,0011	0,0222	0,0017	0,0002	0,0014	rechts	männlich	73
Humorph_04	12	22	0,3532	0,0109	0,0206	0,0014	0,0305	0,0007	0,0020	0,0405	0,0011	0,0004	0,0025	links	männlich	73
Humorph_06	13	25	0,1010	0,0034	0,0064	0,0005	0,0094	0,0001	0,0006	0,0124	0,0005	0,0002	0,0007	rechts	weiblich	76
Humorph_08	18	24	0,0495	0,0048	0,0027	0,0070	0,0037	0,0007	0,0102	0,0047	0,0007	0,0006	0,0135	links	weiblich	76
Humorph_10	20	26	0,1735	0,0025	0,0048	0,0002	0,0066	0,0006	0,0002	0,0035	0,0060	0,0004	0,0001	rechts	weiblich	68
Humorph_12	22	27	0,1928	0,0016	0,0030	0,0001	0,0046	0,0002	0,0001	0,0061	0,0001	0,0002	0,0001	links	weiblich	68
Humorph_14	23	28	0,2878	0,0137	0,0266	0,0007	0,0282	0,0118	0,0002	0,0285	0,0242	0,0011	0,0003	rechts	männlich	58
Humorph_18	24	29	0,2857	0,0022	0,0043	0,0001	0,0060	0,0005	0,0001	0,0072	0,0013	0,0001	0,0000	rechts	männlich	60
Humorph_20	25	30	0,2620	0,0027	0,0053	0,0001	0,0079	0,0001	0,0001	0,0103	0,0005	0,0001	0,0001	links	männlich	60
Humorph_22	26	33	0,2747	0,0102	0,0088	0,0116	0,0088	0,0060	0,0158	0,0114	0,0064	0,0043	0,0184	rechts	männlich	74
Humorph_24	27	34	0,2795	0,0134	0,0171	0,0094	0,0140	0,0150	0,0114	0,0175	0,0169	0,0052	0,0135	links	männlich	74
Humorph_26	28	35	0,3476	0,0063	0,0122	0,0006	0,0137	0,0035	0,0008	0,0062	0,0173	0,0001	0,0011	rechts	weiblich	78
Humorph_28	30	38	0,1970	0,0066	0,0130	0,0004	0,0181	0,0010	0,0004	0,0146	0,0095	0,0003	0,0005	links	weiblich	78
Humorph_30	31	39	0,2524	0,0033	0,0064	0,0002	0,0084	0,0014	0,0002	0,0110	0,0020	0,0001	0,0002	rechts	männlich	66
Humorph_32	32	40	0,2558	0,0026	0,0052	0,0001	0,0071	0,0008	0,0001	0,0092	0,0014	0,0001	0,0001	links	männlich	66
Humorph_34	33	41	0,4762	0,0244	0,0315	0,0174	0,0358	0,0166	0,0211	0,0422	0,0212	0,0097	0,0250	rechts	männlich	42
Humorph_36	34	42	0,4398	0,0352	0,0397	0,0308	0,0511	0,0125	0,0423	0,0667	0,0132	0,0103	0,0509	links	männlich	42
Humorph_38	35	43	0,0982	0,0039	0,0066	0,0013	0,0101	0,0006	0,0013	0,0134	0,0000	0,0010	0,0014	rechts	weiblich	98
Humorph_40	36	45	0,1099	0,0015	0,0024	0,0006	0,0035	0,0004	0,0006	0,0029	0,0018	0,0007	0,0006	links	weiblich	98
Humorph_42	37	46	0,3540	0,0056	0,0087	0,0024	0,0118	0,0018	0,0032	0,0152	0,0024	0,0008	0,0039	rechts	weiblich	76
Humorph_44	38	47	0,3252	0,0066	0,0115	0,0016	0,0150	0,0028	0,0019	0,0168	0,0060	0,0013	0,0020	links	weiblich	76
Humorph_46	39	48	0,2895	0,0040	0,0071	0,0009	0,0092	0,0020	0,0008	0,0120	0,0023	0,0008	0,0010	rechts	männlich	64
Humorph_48	40	49	0,3131	0,0064	0,0125	0,0004	0,0186	0,0004	0,0006	0,0247	0,0007	0,0000	0,0007	links	männlich	64
Humorph_50	41	50	0,1751	0,0006	0,0036	0,0000	0,0054	0,0000	0,0001	0,0072	0,0001	0,0000	0,0001	rechts	weiblich	85
Humorph_52	42	51	0,1518	0,0008	0,0017	0,0000	0,0025	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	links	weiblich	85
Humorph_54	66	94	0,1255	0,0005	0,0010	0,0000	0,0015	0,0001	0,0000	0,0019	0,0002	0,0000	0,0000	rechts	weiblich	71
Humorph_56	67	95	0,0869	0,0009	0,0018	0,0001	0,0028	0,0000	0,0001	0,0037	0,0000	0,0000	0,0001	links	weiblich	71

Appendix 7: Altersverlauf nach Geschlechtern getrennt – gerade (Sub-)Zylinder



Appendix 8: Altersverlauf nach Geschlechtern getrennt – schräge (Sub-)Zylinder



12 Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Stefan Milz bedanken, der diese Arbeit in allen Phasen ihrer Entstehung mit seiner großen Erfahrung und kreativer, konstruktiver Kritik beeinflusste, formte und ihr entscheidende Impulse gab.

Mein besonderer Dank gilt meinem Freund Dr. med. Volker Braunstein für die Überlassung des Themas, seine überaus engagierte und konstruktive Unterstützung sowohl bei der Planung und Durchführung der Untersuchung als auch der Aufarbeitung der Daten sowie seiner Beratung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit. Ich hoffe, dass uns auch nach seiner wunderbaren Betreuung meiner Dissertation noch viele Jahre eine intensive private und berufliche Beziehung verbinden wird.

Neben sehr vielen anderen Dingen ist besonders die Tatsache, dass ich Medizin studieren konnte und nun einen Beruf ausüben kann, den ich sehr liebe und der mir jeden Tag große Freude bereitet, ein herausragender Verdienst meiner Eltern.

Meine ganze Familie hat mich in unzähligen Situationen meines Lebens unterstützt und tut dies noch, weshalb ich ihr diese Arbeit widmen möchte.

Bei meiner lieben Frau Stephanie möchte ich mich für die vielen Stunden entschuldigen, die ich mit der Erstellung dieser Arbeit und nicht mit ihr verbracht habe. Ich bedanke mich bei ihr für ihr großes Verständnis und ihre bedingungslose Unterstützung.